

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. September 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/083218 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 513/04**,  
277/82, 277/60, 417/04, A61K 31/428, 31/429, 31/437 //  
(C07D 513/04, 277/00, 221/00) (C07D 513/04, 277/00,  
223/00), 513/04

[DE/DE]; Eisenbahnstr. 16, 79576 Weil am Rhein (DE).  
**BREU, Volker** [DE/DE]; Leonhard-Müller-Str. 9A, 79418  
Schliengen (DE). **HILPERT, Kurt** [CH/CH]; Eichen-  
strasse 5, CH-4114 Hofstetten (CH). **FRETZ, Heinz**  
[CH/CH]; Grenzacherweg 295, CH-4125 Ricken (CH).  
**GILLER, Thomas** [CH/CH]; Hauptstrasse 40, CH-4451  
Wintersingen (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000175

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reussstr. 22,  
CH-4054 Basel (CH).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. März 2004 (22.03.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(30) Angaben zur Priorität:  
466/03 20. März 2003 (20.03.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): ACTELION PHARMACEUTICALS LTD  
[CH/CH]; Gewerbestr. 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CAROFF, Eva  
[FR/FR]; 8 rue de Sierentz, F-68330 Huningue (FR).  
STEGER, Matthias [CH/CH]; Engweg 3, CH-8006  
Zürich (CH). VALDENaire, Oliver [FR/CH]; Ochsen-  
gasse 18, CH-4123 Allschwil (CH). FECHER, Anja

(54) Title: GUANIDINE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS NEUROPEPTIDE FF RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The invention relates to guanidine derivatives of formula (I) where: A = a chain of 3-6 carbon atoms, one of which can be replaced by -N(R')- or -O- and R' = H or a substituent, where the ring skeleton only contains both double bonds of the thiazole component, the pharmaceutically-acceptable acid addition salts of basic compounds of formula (I), the pharmaceutically-acceptable salts of compounds of formula (I), comprising acid groups, with bases, the pharmaceutically-acceptable esters of hydroxy or carboxyl group containing compounds of formula (I) and the solvates or hydrates thereof, which are partly known and partly novel and

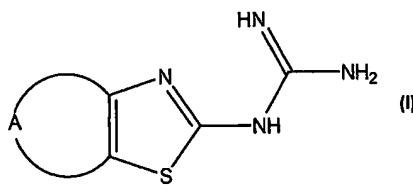


exhibit a neuropeptide FF receptor antagonist effect. The above are suitable for the treatment of pain and hyperalgesia, withdrawal symptoms in alcohol, psychotropic and nicotine dependencies, for improvement or cure of said dependencies, for regulation of insulin excretion, food intake, memory functions, blood pressure, electrolyte and energy management and for treatment of urinary incontinence. The above can be produced using generally used methods and processed to give medicaments.

(57) Zusammenfassung: Guanidinderivate der Formel (I) worin: A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines durch -N(R')- oder -O- ersetzt sein kann; und R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet; wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält; pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel (I), pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen der Formel (I) mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel (I) sowie Hydrate oder Solvate davon; sind teilweise bekannt und teilweise neu und wirken als Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten. Sie eignen sich zur Behandlung von Schmerz und Hyperalgesie, sowie auch von Entzugserscheinungen bei Alkohol-, Psychopharmaka- und Nicotinabhängigkeit und zur Verbesserung oder Aufhebung dieser Abhängigkeiten, zur Regulierung der Insulin Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks, und des Elektrolyt- und Energiehaushaltes und zur Behandlung der Harminkontinenz. Sie können nach allgemein üblichen Methoden hergestellt und zu Arzneimitteln verarbeitet werden.

**WO 2004/083218 A1**



ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

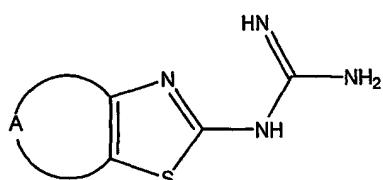
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

## GUANIDINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS NEUROPEPTID FF REZEPTOR-ANTAGONISTEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Guanidinderivate der allgemeinen Formel



I

worin

A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines durch -N(R')- oder -O- ersetzt sein kann; und

R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet; wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält; pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.

Guanidinderivate der Formel I, welche eines oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, können als optisch reine Enantiomere, als Mischungen von Enantiomeren, wie zum Beispiel Racemate, oder gegebenenfalls als optisch reine Diastereomere, als Mischungen von Diastereomeren, als

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

- 2 -

diastereomere Racemate oder als Mischungen von  
diastereomeren Racematen vorliegen.

Die eingangs definierten Produkte sind teilweise bekannt  
5 und teilweise neu, und sie zeichnen sich durch wertvolle  
pharmakodynamische Eigenschaften aus, indem sie als  
Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten wirken.

In einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung  
10 die Verwendung der eingangs definierten Verbindungen der  
Formel I sowie der eingangs ebenfalls definierten Salze,  
Ester, Hydrate und Solvate als Neuropeptid FF Rezeptor-  
Antagonisten bzw. zur Herstellung entsprechender  
Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Schmerz und  
15 Hyperalgesie, von Entzugserscheinungen bei Alkohol-,  
Psychopharmaka- und Nicotinabhängigkeit und zur  
Verbesserung oder Aufhebung dieser Abhängigkeiten, zur  
Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme,  
von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks, und des  
20 Elektrolyt- und Energiehaushaltes und zur Behandlung der  
Harninkontinenz bzw. zur Herstellung entsprechender  
Arzneimittel.

Die erfindungsgemäss zu behandelnden Schmerzen können  
25 chronisch, akut, lang andauernd oder vorübergehend sein,  
wobei diese Schmerzen operativen, traumatischen, oder  
pathologischen Ursprungs sein können; ein erfindungsgemäss  
erzielter Vorteil besteht in der Verhinderung von  
Opioidtoleranz und/oder Opioidabhängigkeit.

30 Bereits 1985 wurden Neuropeptid FF (NPFF; H-Phe-Leu-Phe-  
Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> [99566-27-5]), ein Oktapeptid, und  
Neuropeptid AF (NPAF; H-Ala-Gly-Glu-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-  
Phe-Trp-Ser-Leu-Ala-Ala-Pro-Gln-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> [99588-52-0]),  
35 ein verwandtes Oktadekapeptid, als Neurotransmitter des  
zentralen Nervensystems in Rinderhirn entdeckt (Yang et  
al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985, 82(22), 7757-61) und  
ursprünglich als anti-opioide Peptide charakterisiert. Die

- 3 -

- carboxyterminal amidierten Neuropeptide wurden aufgrund ihrer Reaktivität mit anti-Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> Antiserum den FMRFamid-ähnlichen Peptiden zugeordnet. Beide Peptide zeigen schmerzmodulierende Eigenschaften, wobei das
- 5 Oktapeptid eine höhere Wirksamkeit besitzt. Beide Peptide spielen sowohl bei der opioid-abhängigen Analgesie als auch der Entwicklung von Toleranz gegenüber Opoiden eine wichtige Rolle (Übersichtsartikel: Roumy and Zajac, Europ. J. Pharm. 1998, 345, 1-11; Panula et al., Prog. Neurobiol.
- 10 1996, 48, 461-87). Interessanterweise zeigt NPFF in Tierversuchen, abhängig von der Art der Verabreichung, sowohl anti-opioide als auch pro-opioide Wirkungen. So kann NPFF die akuten Effekte von Opoiden umkehren und eine gesteigerte Konzentration im Hirn ist möglicherweise
- 15 verantwortlich für die Entwicklung von Opoid-Toleranz und Abhängigkeit. In Ratten, beispielsweise, erniedrigt die intracerebroventriculare (i.c.v.) Verabreichung von NPFF die nociceptive Schwelle und schwächt die durch Morphin induzierte Analgesie ab. Verabreichen von NPFF an morphin-
- 20 tolerante Ratten verursacht Symptome von Entzugserscheinungen. Der analgetische Effekt von Morphin in morphin-toleranten Ratten wurde nach i.c.v. Injektion von anti-NPFF IgG wieder hergestellt (Lake et al., Neurosci. Lett. 1991, 132, 29-32). Immunoneutralisieren von
- 25 NPFF durch intrathecal (i.t.) verabreichte anti-NPFF Antikörper erhöhen die durch endogene und exogene Opioide hervorgerufene Analgesie. Durch direkte Injektion von NPFF oder NPFF-Analoga ins Rückenmark (i.t.) wurde ein pro- opioder Effekt mit einer lang andauernden opioid-ähnlichen
- 30 Analgesie und verstärkter schmerzlindernder Wirkung von Morphin erhalten (Gouardères et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 237, 73-81; Kontinen and Kalso, Peptides 1995, 16, 973-977).
- 35 Weiteren Berichten zufolge scheint NPFF auch in physiologischen Vorgängen wie Insulin-Freisetzung, Regulierung der Nahrungsaufnahme, Gedächtnisfunktionen, Blutdruckregulierung und Elektrolythaushalt eine Rolle zu

- 4 -

spielen (Panula et. al., Prog. Neurobiol. 1996, 48, 461-487).

In verschiedenen Säugerarten, wie Mensch, Ratte, Maus und  
5 Rind, wurde über die Entdeckung eines Genes berichtet,  
welches als gemeinsames Vorläuferprotein NPFF und NPAF  
kodiert, von dem die beiden aktiven Peptide schliesslich  
abgespalten werden (Perry et al., FEBS Lett. 1997, 409,  
426-30; Vilim et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55, 804-11). Im  
10 Menschen wird das Gen für diesen Vorläufer sowohl peripher  
in verschiedenen Organen als auch in Regionen des zentralen  
Nervensystems, vor allem im Cerebellum exprimiert  
(Elshourbagy et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (34), 25965-71), während sich die Expression in Ratten  
15 ausschliesslich auf bestimmte Regionen des zentralen  
Nervensystems wie Hypothalamus, Medulla, und dorsalem Horn  
des Rückenmarks beschränkt. Aufgrund des Nachweises von  
NPFF in menschlichem Blutplasma wird vermutet, dass die  
Peptide peripher zusätzlich für hormonähnliche Wirkungen  
20 verantwortlich sind (Sundblom et al., Peptides 1998, 19,  
1165-70).

In Gewebsproben von Mensch und Ratte wurden zwei G-Protein  
gekoppelte Rezeptoren (GPCR), NPFF1 und NPFF2 identifiziert  
25 (Bonini et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (50), 39324-31;  
Kotani et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 138-44), wobei  
NPFF2 identisch ist zum ursprünglich als orphan  
beschriebenen Rezeptor HLWAR77 (Elshourbagy et al., J.  
Biol. Chem. 2000, 275 (34), 25965-71). NPFF1 und NPFF2  
30 konnten als spezifische Rezeptoren mit Affinitäten im  
nanomolaren und subnanomolaren Bereich für die beiden  
Neuropeptide FF und AF charakterisiert werden. NPFF bindet  
an NPFF1 mit einer Bindungskonstante  $K_d = 1.13 \text{ nM}$  und an  
NPFF2 mit  $K_d = 0.37 \text{ nM}$ . Die Identität von NPFF1 und NPFF2  
35 liegt bei ca. 50%. Der Vergleich der Aminosäuresequenzen  
mit bekannten GPCRs zeigt eine 30-40%-ige Ähnlichkeit mit  
humanem Orexin-1, Orexin-2, Neuropeptid Y(NPY) Y2,  
Cholecystokinin A, NPY Y1, Prolactin-releasing Hormone

- 5 -

Rezeptor und NPY Y4. Die Verbreitung von NPFF1 und NPFF2 in verschiedenen Gewebsproben von Mensch und Ratte wurde durch Nachweis der m-RNA mittels RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) bestimmt. NPFF1 wurde dabei vorwiegend im Zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu, wurde NPFF2 vorwiegend im Rückenmark gefunden. Diese Befunde werden durch autoradiografische Methoden unter Verwendung von selektiven NPFF1 und NPFF2 Radioliganden gestützt (Allard et al., Brain Res. 1989, 5 500, 169-176; Neuroscience 1992, 49, 106-116; Gouardères et al., Neuroscience 2002 115:2 349-61).

Die als NPFF-verwandte Peptide beschriebenen Neuropeptide SF (NPSF, 37 Aminosäuren) und Neuropeptid VF (NPVF, 15 Oktapeptid), beide lokalisiert auf dem sogenannten NPVF-Gen, binden vergleichsweise mit höherer Affinität und Selektivität an den NPFF1 Rezeptor als NPFF und NPAV. Die NPVF-Peptide blockieren ebenfalls die morphin-induzierte Analgesie in akuten und inflammatorischen Schmerzmodellen 20 ausgeprägter als NPFF und unterstreichen die Wichtigkeit des NPVF/FF1 Systems als Teil eines endogenen anti-opioiden Mechanismus (Q. Liu et al., J. Biol. Chem. 2002, 276 (40), 36961).

25 Das Vorkommen von funktionalen NPFF1 und NPFF2 Rezeptoren in Adipocyten und die Wirkung von NPFF und NPAF auf Schlüsselstellen der Signalübertragung im adiposen Metabolismus deuten darauf hin, dass die beiden Peptide neben ihren ursprünglichen Schmerz modulierenden Effekten, 30 zusätzlich einen Einfluss auf Speicherung und Verwendung von Körperenergie haben könnten (I. Lefrère et al., J. Biol. Chem. 2002, 277 (42), 39169).

Das DesaminoTyr-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-NH<sub>2</sub> Peptid 35 wurde als erster, den NPFF Effekten entgegenwirkender NPFF-Rezeptor-Antagonist beschrieben. Nach i.c.v. Injektion hat dieses Peptid die Entzugserscheinungen bei Morphinabhängigkeit abgeschwächt (Malin et al., Peptides

- 6 -

1991, 12, 1011-1014). Dieses Peptid zeigte jedoch keinerlei Bioverfügbarkeit im zentralen Nervensystem. Optimierung des Tripeptides Pro-Gln-Arg-NH<sub>2</sub> in einem kombinatorischen Ansatz führte zu Dansyl-Pro-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>, beziehungsweise  
5 Dansyl-Pro-Ser-Arg-NH<sub>2</sub>, beide mit verbesserten Eigenschaften, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, was nach systemischer Verabreichung in Ratten zu verbesserter antagonistischer Wirkung der von NPFF verursachten anti-  
opioiden Symptome führte (Prokai et al. J. Med. Chem. 2001,  
10 44, 1623-1626).

Das ursprünglich als NPY Y1 selektiver Rezeptor Antagonist beschriebene Arg-Tyr-amide Peptoid BIBP3226 zeigte eine 10-60-mal höhere Affinität zum humanen- und ratten-NPFF1  
15 Rezeptor als zu den entsprechenden NPFF2 Rezeptoren (Bonini et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (50), 39324-31). Aus einer Serie von Verbindungen, welche vom NPY Y1 selektiven Antagonisten BIP3226 abstammen, wurden selektive hNPFF1 Rezeptor Antagonisten erhalten, die Affinitäten von 40-80  
20 nM zeigten (Mollereau et al., Europ. J. Pharmacol. 2002, 45, 245-56).

Die beiden Neuropeptid FF Analoga 1DME ([D-Tyr<sup>1</sup>, (Nme)Phe<sup>3</sup>]NPFF) und Nic-1DME (Nicotinoyl-Pro-1Dme)  
25 zeigten unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften im Mouse Tail-flick Test, obwohl beide Verbindungen mit vergleichbarer Affinität und Selektivität an NPFF1 und NPFF2 binden. Sowohl 1DME als auch Nic-1DME verstärken nach i.t. und i.p. Gabe die Morphin Analgesie, Nic-1DME aber kann die  
30 Morphin induzierte Analgesie nach i.c.v. und i.p. Verabreichung nicht unterdrücken (Quelven et al., Europ. J. Pharmacol. 2002, 449, 91-98).

In WO 02/24192 A1 werden synthetische NPFF Liganden  
35 peptidischer Struktur, basierend auf Arginin als zentralem Baustein, beschrieben.

- 7 -

Die eingangs definierten Produkte sind potente und spezifische, niedermolekulare Antagonisten von Neuropeptid FF1-Rezeptoren mit nicht-peptidischen oder nicht-peptoiden Strukturen.

5

Die gängigen Behandlungsmöglichkeiten von chronischem Schmerz basieren auf NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), Cannabinoiden und Opioiden. So binden zum Beispiel Morphinderivate an den  $\mu$ -opioiden Rezeptor und

10 wirken dadurch schmerzlindernd. Opioidbindung an den  $\mu$ -opioiden Rezeptor geht einher mit der Freisetzung von Neuropeptid FF. Basierend auf den oben aufgeführten Tierexperimenten wird vermutet, dass das freigesetzte NPFF den analgetischen Effekt der verabreichten Opiode

15 abschwächt und zu Toleranz gegenüber Opioiden führt. Um bei längeren Behandlungen einen gleichbleibenden schmerzlindernden Effekt zu erhalten, müssen infolge dieser Toleranz zunehmend höhere Opioid-Dosen verabreicht werden, was schliesslich zu ernsthaften Nebenwirkungen führen kann.

20 Wie eingangs schon erwähnt, sind bis heute zwei Neuropeptid FF Rezeptoren bekannt, wobei der NPFF1-Rezeptor hauptsächlich im zentralen Nervensystem und der NPFF2-Rezeptor vornehmlich im Rückenmark lokalisiert ist. Aktivieren der NPFF2-Rezeptoren zeigt eine opioid-ähnliche 25 analgetische Wirkung. Blockieren der NPFF1 Rezeptoren durch einen Antagonisten verhindert die Entwicklung von Toleranz gegenüber Opioiden und erhöht zusätzlich deren Wirkung.

Wie eingangs erwähnt, sind die dort definierten Produkte 30 teilweise bekannt und teilweise neu, und sie zeichnen sich durch die wertvolle pharmakologische Eigenschaft aus, die Interaktion von Neuropeptid FF mit dem Neuropeptid FF1-Rezeptor-Subtyp zu blockieren.

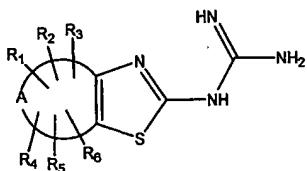
35 Wenn eines oder mehrere der C-Atome in der Kette A in Formel I substituiert ist/sind, dann kann

- 8 -

- eines der C-Atome einen oder zwei (also geminale) gleiche oder verschiedene Substituenten tragen; oder es können
- mehrere der C-Atome je einen oder zwei (also geminale) gleiche oder verschiedene Substituenten tragen.

In Formel I kann A zusammen mit dem Thiazolring ein Cyclopentathiazol-, Benzothiazol-, Cycloheptathiazol-, Pyranothiazol-, Thiazolopyridin-, Thiazoloazepin- oder 10 Thiazolooxepangerüst bilden, welches nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält, wie zum Beispiel ein 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-, 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-, 5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-, 6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-, 15 oder 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepingerüst.

Eine Untergruppe der Verbindungen der Formel I kann durch die allgemeine Formel



II

- 20 wiedergegeben werden, worin R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkanoyl, Alkoxyalkylcarbamoyl, Alkoxyalkylthiocarbamoyl, Alcoxycarbonyl, Alcoxycarbonylalkyl, Alcoxycarbonyl-alkanoyl, Alkylamido, Alkylaminocarbonyl, Alkylarylarnino, 25 Alkylcarbamoyl, Alkyl-thiocarbamoyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkyl-sulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylsulfonamido, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminoalkanoyl, Aminoacyl, Alkylamino, 30 Alkylaminoalkyl, Alkylaminoalkanoyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aminocarbonylalkanoyl, Alkylaminocarbonylamino, Alcoxycarbonylamino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Arylalkylamido, Arylalkanoyl, Arylamido, Arylarnino, Aryl-aminocarbonyl,

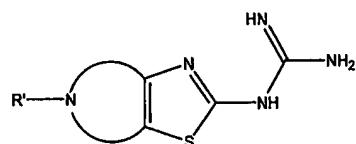
- 9 -

- Arylcarbamoyl, Arylthiocarbamoyl, Aryloxy, Aryloxyalkyl,  
 Aryloxy-alkanoyl, Aryloxyalkylamino, Aryloxyalkylcarbamoyl,  
 Aryloxyalkylthiocarbamoyl, Aryloxycarbonyl,  
 Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,  
 5 Aryloxycarbonylalkylamino, Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl,  
 Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfinyl,  
 Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl,  
 Arylsulfonylalkanoyl, Arylsulfonamido, Arylthio,  
 Arylthioalkyl, Arylthioalkanoyl, Carboxy, Carboxyl,  
 10 Carboxyalkyl, Carboxyalkylamido, Cyano, Cyanoalkyl,  
 Cyanoalkylamido, Cyanoalkanoyl, Cycloalkyl,  
 Cycloalkylamido, Cycloalkanoyl, Cycloalkylamino,  
 Cycloalkylaminocarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl,  
 Cycloalkyloxycarbonylalkyl, Cycloalkyloxy-  
 15 carbonylalkylamido, Cycloalkyloxycarbonylalkanoyl,  
 Dialkylaminocarbonyl, Dialkylaminoalkyl,  
 Dialkylaminoalkylamido, Dialkylaminoalkanoyl, Diarylamino,  
 Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl,  
 Haloalkylamido, Haloalkanoyl, Halo-alkylamino,  
 20 Heteroarylarnino, Heteroarylarnido, Heterocyclalkylamido,  
 Heteroarylaminocarbonyl, Heteroaryloxycarbonylalkyl,  
 Heteroaryloxycarbonylalkylamido, Hetero-  
 aryloxycarbonylalkanoyl, Heterocycl, Heterocyclamino,  
 Heterocyclamido, Heterocyclalkyl, Heterocyclalkanoyl,  
 25 Heterocyclalkylamino, Heterocyclalkylamido,  
 Heteroarylalkyl, Heteroarylalkanoyl, Heteroarylalkylamino,  
 Heteroarylalkylamido, Heterocyclalkylaminocarbonyl,  
 Heterocyclalkyloxycarbonylalkyl, Heterocyclalkoxy-  
 carbonylalkanoyl, Heterocyclalkyloxycarbonylalkylamino,  
 30 Heterocyclalkyloxycarbonylalkylamido, Hydroxy,  
 Hydroxyalkyl, Hydroxyalkanoyl, Mercapto oder Nitro  
 bedeuten.

- Bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R<sub>i</sub> sind dabei  
 35 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl,  
 tert-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, oder Phenyl. Wenn R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> von  
 Wasserstoff verschieden sind, dann bedeuten sie  
 vorzugsweise Methyl oder einen anderen niederen Alkylrest.

- 10 -

Eine weitere Untergruppe der Verbindungen der Formel I kann durch die allgemeine Formel



- III
- wiedergegeben werden, worin R' Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl,  
Alkinyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkanoyl,  
Alkylcarbamoyl, Alkoxycarbonylalkylcarbamoyl,  
Alkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Alkylthiocarbamoyl, mono-  
oder disubstituiertes Aminoalkanoyl, Aryl, Arylalkyl,  
Arylalkoxycarbonyl, Arylakanoyl, Arylcarbamoyl,  
Alkoxyalkanoyl, Alkylsulfonyl, Arylthiocarbamoyl,  
Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,  
Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl, Aryloxycarbonylalkylthio-  
carbamoyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkanoyl,  
Cycloalkylcarbamoyl, Cycloalkylthiocarbamoyl,  
Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkyloxycarbonylalkyl,  
Cycloalkyloxycarbonylalkanoyl,  
Cycloalkyloxycarbonylalkylcarbamoyl,  
Cycloalkyloxycarbonylalkyl-thiocarbamoyl, Heteroarylalkyl,  
Heterocyclalkyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkyl,  
Heterocyclalkylthiocarbamoyl,  
Heterocyclalkylthiocarbonylalkylthiocarbamoyl,  
Heteroaryloxycarbonylalkyl, Hetero-  
aryloxycarbonylalkylcarbamoyl oder  
Heteroaryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl bedeutet.

Dabei bedeutet R' vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl,  
Hexyl, 2,2-Dimethylpropionyl, Cyclopropylmethyl, 2-  
Cyclohexylethyl, Propinyl, Etyloxycarbonylethyl, Benzyl,  
n-Butyloxycarbonyl, tert-Butyloxycarbonyl, Benzyloxy-  
carbonyl, 3-Methyl-butyryl, Pentanoyl, Phenylacetyl, 2-  
Propyl-pentanoyl, Cyclopropan-carbonyl, Isobutyryl, But-3-

- 11 -

enoyl, 2-Methoxy-acetyl, Propane-2-sulfonyl, Butane-1-sulfonyl, Methansulfonyl, tert-Butyloxycarbonyl-aminopropionyl oder 4-Dimethylamino-butyryl.

- 5 Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen der Formel III:  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester;
- 10 N- (5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;  
N- [5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 15 N- (5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 20 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-butylester;  
N- [5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 25 N- (5-Phenylacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 30 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-propylamid;  
N- [5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 35 N- (5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;  
N- (5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 40 N- (5-Cyclopropancarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 45 N- [5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

- 12 -

- N-(5-Isobutyryl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;  
N-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 5 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-benzylamid;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylamid;
- N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 10 N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin;  
3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-propionsäure-ethylester;
- 15 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-pentylamid;  
N-[5-(2-Methoxy-acetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 20 N-(5-Methanesulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;  
N-[5-(3-Methyl-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 25 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-phenylamid;
- [3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-3-oxo-propyl]-carbaminsäure-tert-butyl ester;
- 30 N-[5-(4-Dimethylamino-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin; und
- 35 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-isopropylamid.

- 13 -

Verbindungen der eingangs definierten Formel I, worin A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines durch -O- ersetzt sein kann, wobei

5 das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält; pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen mit Basen,

10 pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen sowie Hydrate oder Solvate davon;

mit Ausnahme von

- N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 15 - (2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-essigsäure-ethylester;
- N-(4-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Tosyloxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 20 - N-(4-Azidomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin; und
- 25 - N-(6-Acetylaminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

sind neu.

In einem weiteren Aspekt umfasst die vorliegende Erfindung

30 demnach diese neuen Stoffe als solche und als therapeutische Wirkstoffe; Verfahren zu deren Herstellung; Arzneimittel, enthaltend einen der obigen neuen Stoffe; die Herstellung solcher Arzneimittel; sowie die Verwendung dieser neuen Stoffe als Neuropeptid FF Rezeptor-

35 Antagonisten bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel gemäss dem weiter oben erläuterten ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung.

- 14 -

In den oben definierten neuen Verbindungen der Formel I kann in der Kette A

- eines der C-Atome einen oder zwei (also geminale), gleiche oder verschiedene, Substituenten tragen; oder
- 5 es können
- mehrere der C-Atome je einen oder zwei (also geminale), gleiche oder verschiedene, Substituenten tragen.

10 Dabei kann/können der/die Substituent(en) ausgewählt sein aus

Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido-, Cyano- oder Cyanolakylgruppen und/oder aus mit ein und demselben C-Atom verknüpften Polymethylengruppen.

15 Insbesondere kann/können der/die Substituent(en) ausgewählt sein aus

- Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, Allyl- und Cyclohex-1-enylgruppen; und/oder
- Phenyl-, o-Tolyl-, m-Tolyl-, p-Tolyl-, 2-Ethylphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 4-Benzylxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Methylendioxyphenyl- und Bis-3,5-trifluormethylphenylgruppen; und/oder
- Thiophen-2-yl- und Benzylgruppen; und/oder
- 20 - Ethoxycarbonylgruppen; und/oder
- n-Propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-N-phenethylamino-, 3-Methylbutylamino-, Phenylamino-, N-Butyl-N-ethylamino-, Di-n-propylamino-, Allylamino-, Piperidin-1- und Morpholin-4-carbonylgruppen; und/oder
- 25 - Cyano- und Cyanoethylgruppen; und/oder
- mit ein und demselben C-Atom verknüpften Pentamethylengruppen.

- 15 -

Bevorzugt sind solche neuen Verbindungen, in welchen an ein und demselben C-Atom einerseits eine Phenylgruppe und anderseits eine Ethoxycarbonyl-, Cyano- oder Phenylgruppe sitzen.

5

Ganz besonders bevorzugte neue Stoffe sind:

N- (5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin und sein Formiat;

N- (5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

10 guanidin und sein Formiat;

N- (5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl) -guanidin und sein Formiat;

N- (4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin;

15 N- (6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin;

N- (5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin;

N- (6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

20 guanidin;

N- (5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl) -  
guanidin;

N- (4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin;

25 N- [6- (3,4-Dimethoxy-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-

benzothiazol-2-yl] -guanidin und sein Formiat;

N- (5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin;

N- (6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin;

N- (5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin;

30 N- (4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin;

N- (6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin;

N- (4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin und sein Formiat;

- 16 -

N-(4-*sec*-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat; und N-(4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin.

5

Weitere besonders bevorzugte neue Stoffe sind:

- N-(6-*tert*-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 2-Guanidino-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester und sein Formiat;
- 10 N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin;
- N-(7-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 15 N-[6-(3-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N-(6-Thiophen-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 20 N-[6-(4-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;
- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester und sein Hydrobromid;
- 25 N-(4,4-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-
- 30 cyclohexan)-guanidin und sein Formiat;
- N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Allyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

- 17 -

- N- [6- (3-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N- (6-Cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Hydrobromid;
- 5 N- (4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat; und  
N- (6,6-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat.
- 10 Ebenfalls bevorzugte neue Stoffe sind:  
N- [6- (4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;
- N- (5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin und sein Hydrobromid;
- 15 N- (6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yl)-guanidin;  
N- (6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure propylamid und sein Formiat;
- N- [6- (4-Cyano-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N- (4-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 25 N- (5-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N- [6- (3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N- (6-o-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 30 N- (6-m-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N- [6- (2-Ethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N- [6- (4-Chlor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- 35

- 18 -

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure  
benzylamid und sein Formiat;  
N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin;  
N-[6-(4-Benzylxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-  
5 2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure  
methyl-phenethyl-amid und sein Formiat;  
N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-  
cyclohexan)-guanidin und sein Hydrobromid;  
10 N-(6-p-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
(3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat; und  
N-(4-tert-Butyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
15 yl)-guanidin.

Weitere repräsentative Vertreter der neuen Stoffe sind:

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure  
phenylamid und sein Formiat;  
20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
butyl-ethyl-amid und sein Formiat;  
N-[4-(2-Cyano-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-  
guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
25 ethylester und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
dipropylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
phenylamid und sein Formiat;  
30 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
allylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
propylamid und sein Formiat;  
N-[4-(Piperidin-1-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-  
35 benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
allylamid und sein Formiat;

- 19 -

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat;  
N-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat; und  
5 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-diisopropylamid und sein Formiat.

Der Begriff "Alkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet  
10 einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest  
von 1-8 C-Atomen. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Alkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl,  
Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, Isobutyl (oder 2-  
Methylpropyl), n-Pentyl (oder n-Amyl), Isopentyl (oder  
15 Isoamyl, n-Hexyl n-Heptyl, n-Octyl und dgl. Der Alkylrest  
kann einen oder mehrere Substituenten tragen, welche  
voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy,  
Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl,  
Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy,  
20 Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl,  
Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio,  
Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl,  
Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy,  
Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl,  
25 Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl,  
Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy,  
Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl,  
Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy,  
Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl., und welche mit  
30 irgendeinem C-Atom der Alkylgruppe verknüpft sein kann/  
können.

Der Begriff "niederes Alkyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen. Repräsentative,  
35 aber nicht limitierende Beispiele für niederes Alkyl sind  
Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl und  
dgl.

- 20 -

Der Begriff "Alkenyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten  
Kohlenwasserstoffrest von 2-8 C-Atomen, bei dem mindestens  
5 eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung ( $R_aR_bC=CR_cR_d$ )  
vorliegt.  $R_a-R_d$  bezeichnen Substituenten, welche  
voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff,  
Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, und dgl. Repräsentative, aber  
nicht limitierende Beispiele für Alkenyl sind Ethenyl, 2-  
10 Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Butenyl, 4-Pentenyl, 5-  
Hexenyl und dgl.

Der Begriff "Alkylendioxy", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine  $-O(CH_2)_nO$ -Gruppe, worin n 1 oder 2  
15 bedeutet, wobei die O-Atome mit zwei benachbarten C-Atomen  
des Molekülstammgerüsts verbunden sind. Repräsentative,  
aber nicht limitierende Beispiele für Alkylendioxy sind  
Methylendioxy, Ethylendioxy und dgl.

20 Der Begriff "Alkynyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten  
Kohlenwasserstoffrest von 2-8 C-Atomen, bei dem mindestens  
eine Kohlenstoff- Kohlenstoff Dreifachbindung ( $R_a-C\equiv C-R_b$ )  
vorliegt.  $R_a$  und  $R_b$  bezeichnen Substituenten, welche  
25 voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff,  
Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, und dgl. Repräsentative, aber  
nicht limitierende Beispiele für Alkynyl sind Acetylenyl,  
1-Propynyl, 2-Propynyl, 1-Butynyl, 3-Butynyl, 2-Pentynyl  
und dgl.

30 Der Begriff "Alkoxy", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke  
verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 2-  
35 Propoxy, Butoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, und Hexyloxy.

- 21 -

Der Begriff "Alkoxyalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, die über einen Alkylrest verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxyalkyl sind tert-Butoxymethyl, 2-

- 5 Ethoxyethyl, 2-Methoxyethyl, und Methoxymethyl.

Der Begriff "Alkoxycarbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende

- 10 Beispiele für Alkoxycarbonyl sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl und dgl.

Der Begriff "Alkoxycarbonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxycarbonylgruppe, die über einen Alkylrest verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxycarbonylalkyl sind Methoxycarbonylpropyl, Ethoxycarbonylbutyl, 2-tert-Butoxycarbonylethyl und dgl.

- 20 Der Begriff "Alkylcarbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonyl sind Acetyl, 1-Oxopropyl, 2,2-Dimethyl-1-oxopropyl, 1-Oxobutyl, 1-Oxopentyl und dgl.

- 25 Der Begriff "Alkylcarbonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylcarbonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonylalkyl sind 2-Oxopropyl, 3,3-Dimethyl-2-oxopropyl, 3-Oxobutyl, 3-Oxopentyl und dgl.

- Der Begriff "Alkylcarbonyloxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylcarbonylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonyloxy sind Acetyloxy, Ethylcarbonyloxy, tert-Butylcarbonyloxy und dgl.

- 22 -

Der Begriff "Alkylsulfinyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sulfinylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfinyl sind Methylsulfinyl,

5 Ethylsulfinyl und dgl.

Der Begriff "Alkylsulfinylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylsulfinylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfinylalkyl sind 10 Methylsulfinylmethyl, Ethylsulfinylmethyl und dgl.

Der Begriff "Alkylsulfonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfonyl sind Methylsulfonyl, 15 Ethylsulfonyl und dgl.

Der Begriff "Alkylsulfonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylsulfonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfonylalkyl sind 20 Methylsulfonylmethyl, Ethylsulfonylmethyl und dgl.

Der Begriff "Alkylthio", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Thiogruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylthio sind Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, 25 tert-Butylsulfanyl, Hexylsulfanyl und dgl.

30

Der Begriff "Alkylthioalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylthiogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylthioalkyl sind Methylsulfanyl-methyl, 2- 35 (Ethylsulfanyl)ethyl und dgl.

Der Begriff "Amino", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-\text{NR}_e\text{R}_f$  Gruppe, wobei  $\text{R}_e$  und  $\text{R}_f$  unabhängig unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl,

- 23 -

Arylalkyl, Acyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Carbamoyl, Ureido, Formyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl und dgl.

- Der Begriff "Aminoalkyl", allein oder in Kombination,  
5 bezeichnet eine Aminogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminoalkyl sind Aminomethyl, 2-Aminoethyl, N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl, Dimethylamino-methyl und dgl.
- 10 Der Begriff "Aminocarbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminogruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminocarbonyl sind Dimethylaminocarbonyl, Benzylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl und dgl.
- 15 Der Begriff "Aminocarbonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminocarbonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminocarbonylalkyl sind 2-Amino-  
20 2-oxoethyl, 2-(Benzylamino)-2-oxoethyl, 2-(Methylamino)-2-oxoethyl, 4-Amino-4-oxobutyl, 4-(Dimethylamino)-4-oxobutyl und dgl.
- Der Begriff "Aryl", allein oder in Kombination, bezeichnet  
25 eine aromatische carbocyclische Gruppe, enthaltend mindestens einen aromatischen Ring, zum Beispiel Phenyl oder Biphenyl, oder kondensierte Ringsysteme, in denen mindestens ein Ring aromatisch ist, zum Beispiel 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryl,  
30 Fluorenyl und dgl. Die Arylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten tragen, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy,  
35 Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy,

- 24 -

Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl,  
Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl,  
Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano,  
Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy,  
5 Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto,  
Nitro und dgl.

Der Begriff "Arylalkenyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkenylgruppe  
10 verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Arylalkenyl sind 2-Phenylethenyl, 3-  
Phenylpropen-2-yl, 2-Naphth-2-ylethenyl und dgl.

Der Begriff "Arylalkoxy", allein oder in Kombination,  
15 bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkoxygruppe  
verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Arylalkoxy sind 2-Phenylethoxy, 5-  
Phenylpentyloxy, 3-Naphth-2-ylpropoxy und dgl.

20 Der Begriff "Arylalkyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkylgruppe  
verknüpft ist. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder  
substituiert sein. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Arylalkyl sind Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-  
25 Phenylpropyl, 2-Naphth-2-ylethyl und dgl.

Der Begriff "Aryloxy", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke  
verknüpft ist. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder  
30 substituiert sein. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Aryloxy sind Phenoxy, Naphthyloxy, 3-  
Bromphenoxy, 4-Chlorphenoxy, 4-Methylphenoxy, 3,4-  
Dimethoxyphenoxy und dgl. Die Arylgruppe kann  
unsubstituiert oder definitionsgemäß substituiert sein.

35

Der Begriff "Carbamoyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_\text{e}\text{R}_\text{f}-$ -Gruppe.

- 25 -

Der Begriff "Thiocarbamoyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_\text{e}\text{R}_\text{f}$ -Gruppe.

- 5 Der Begriff "Carbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-\text{C}(\text{O})$ -Gruppe.

Der Begriff "Carboxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-\text{CO}_2\text{H}$ -Gruppe.

- 10 Der Begriff "Carboxyalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Carboxygruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Carboxyalkyl sind Carboxymethyl, 2-

- 15 Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl und dgl.

Der Begriff "Cyano", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe.

- 20 Der Begriff "Cyanoalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Cyanogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist . Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Cyanoalkyl sind Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 3-Cyanopropyl und dgl.

- 25 Der Begriff "Cycloalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3-15 C-Atomen, der einen oder mehrere Substituenten tragen kann. Die Substituenten sind

- 30 unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio,

- 35 Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy,

- 26 -

Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl,  
Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy,  
Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl. Repräsentative, aber  
nicht limitierende Beispiele für Cycloalkyl sind

5 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
Cycloheptyl, Cyclooctyl. In polycyclischen Cycloalkylresten  
kann einer der ankondensierten Ringe aromatisch sein, wie  
zum Beispiel 1-Indanyl, 2-Indanyl, Tetrahydronaphthyl und  
dgl.

10

Die Begriffe "Cycloalkenyl" und "Cycloalkinyl" bezeichnen  
cyclische Kohlenwasserstoffreste, welche mindestens eine  
Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppel- oder -Dreifachbindung  
enthalten. Diese Reste können, wie die Cycloalkylreste,  
15 einen oder mehrere Substituenten tragen.

Der Begriff "Formyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine -C(O)H-Gruppe.

20

Der Begriff "Formylalkyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine Formylgruppe, die über eine Alkylgruppe  
verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Formylalkyl sind Formylmethyl, 2-Formylethyl,  
und dgl.

25

Der Begriff "Halo" oder "Halogen", allein oder in  
Kombination, bezeichnet Fluor, Brom, Chlor, und Iod.

Der Begriff "Haloalkyl", allein oder in Kombination,

30 bezeichnet eine Alkylgruppe, in der mindestens ein  
Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist. Repräsentative,  
aber nicht limitierende Beispiele für Haloalkyl sind  
Chlormethyl, 2-Fluorethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,  
2-Chlor-3-fluorpentyl und dgl.

35

Der Begriff "Haloalkoxy", allein oder in Kombination,  
bezeichnet eine Alkoxygruppe, in der mindestens ein

- 27 -

Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Haloalkoxy sind Chlormethoxy, 2-Fluorethoxy, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy und dgl.

5

- Der Begriff "Heterocyclyl", allein oder in Kombination, bezeichnet ein monocyclisches, bicyclisches oder polycyclisches Ringsystem mit bis zu 15 Ringatomen, enthaltend mindestens ein Heteroatom unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel, wobei der/die Ring(e) gesättigt, partiell ungesättigt oder ungesättigt bzw. aromatisch sein kann/können. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclyl sind Furyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, Oxazolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Thiazolidinyl, Thienyl, Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxothiomorpholinyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indolinyl, Isobenzofuranyl, Isobenzothienyl, Isoindolyl, Isoindolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl und dgl. Die Heterocylylreste können einen oder mehrere Substituenten tragen, wobei diese voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen,

- 28 -

Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl.

Der Begriff "Heteroaryl", allein oder in Kombination, ist  
5 ein Spezialfall von Heterocyclyl und bezeichnet ein monocyclisches, bicyclisches oder polycyclisches Ringsystem, worin der bzw. mindestens ein Ring heteroaromatisch ist.

Der Begriff "Heterocyclalkenyl", allein oder in  
10 Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, die über eine Alkenylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclalkenyl sind 2-Pyrid-3-ylethenyl, 3-Chinolin-3-ylpropen-2-yl, 5-Pyrid-4-ylpenten-4-yl und dgl.

15 Der Begriff "Heterocyclalkoxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, die über eine Alkoxygruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclalkoxy sind 2-Pyrid-3-ylethoxy, 3-Chinolin-3-ylpropoxy, 5-Pyrid-4-ylpentyloxy und dgl.

20 Der Begriff "Heterocyclalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, die über eine definitionsgemässe Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclalkyl sind 2-Pyrid-3-ylmethyl, 2-Pyrimidin-2-ylpropyl und dgl.

25 30 Der Begriff "Heterocycloxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocycloxy sind Pyrid-3-yloxy, Chinolin-3-yloxy und dgl.

35 35 Die Begriffe "Hydroxy" oder "Hydroxyl", allein oder in Kombination, bezeichnen eine -OH Gruppe.

- 29 -

Der Begriff "Hydroxyalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, in der mindestens ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist.

- 5 Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Hydroxyalkyl sind Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Ethyl-4-hydroxyheptyl und dgl.

- Der Begriff "Nitro", allein oder in Kombination, bezeichnet  
10 eine -NO<sub>2</sub>-Gruppe.

Der Begriff "Oxo", allein oder in Kombination, bezeichnet eine =O-Gruppe.

- 15 Der Begriff "Oxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine -O--Gruppe.

Die Begriffe "Mercapto" und "Thiol" bezeichnet eine -SH-Gruppe.

- 20 Die Begriffe "Thio", "Sulfinyl" und "Sulfonyl" bezeichnet eine -S(O)<sub>n</sub>-Gruppe mit n= 0,1 und 2.

- Die eingangs definierten Verbindungen der Formel I können  
25 in freier Form, als pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze, als pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, als pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie  
30 als Hydrate oder Solvate davon vorliegen. Der Begriff "pharmazeutisch verwendbare Salze" bezieht sich auf solche Salze, welche die biologische Wirkung und Eigenschaften der freien Basen nicht mindern und welche nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind.

- 35 Die Säureadditionssalze werden aus den freien Basen mittels anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dgl.,

- 30 -

- vorzugsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder  
mittels organischer Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure,  
Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure,  
Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Salicylsäure,  
5 Citronensäure, Benzoësäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure,  
p-Toluolsulfonsäure und dgl. gebildet.

- Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten,  
können mit anorganischen Basen oder mit organischen Basen  
10 Salze bilden. Bevorzugte Salze mit anorganischen Basen  
sind, aber nicht ausschliesslich, Natrium-, Kalium-,  
Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesiumsalze und dgl.  
Bevorzugte Salze mit organischen Basen sind, aber nicht  
ausschliesslich, Salze mit primären, sekundären und  
15 tertiären, gegebenenfalls substituierten Aminen,  
einschliesslich aller natürlich vorkommenden substituierten  
Amine, mit cyclischen Aminen und mit basischen  
Ionenaustauschharzen, wie Isopropylamin, Trimethylamin,  
Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin,  
20 Lysin, Arginin, N-Ethylpiperidin, Piperidin, Polyamin-Harze  
und dgl. Verbindungen der Formel I, die eine saure Gruppe  
enthalten, können auch als Zwitterionen vorliegen.

- Eingangs werden auch pharmazeutisch verwendbare Ester von  
25 Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der  
Formel I erwähnt. "Pharmazeutisch verwendbare Ester"  
bedeutet, dass in Verbindungen der Formel I entsprechende  
funktionelle Gruppen so zu Estergruppen derivatisiert sind,  
dass sie in vivo wieder in ihre aktive Form  
30 zurücktransformiert werden. Einerseits können COOH-Gruppen  
verestert sein. Beispiele geeigneter derartiger Ester sind  
die Alkyl- und Aralkylester. Bevorzugte derartige Ester  
sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylester  
sowie die (R/S)-1-[(Isopropoxycarbonyl)oxy]ethylester.  
35 Besonders bevorzugt sind die Ethylester und die isomeren  
Butylester. Anderseits können OH-Gruppen verestert sein.  
Beispiele solcher Verbindungen enthalten physiologisch  
akzeptable und metabolisch labile Estergruppen, wie

- 31 -

Methoxymethylester, Methylthiomethylester,  
Pivaloyloxymethylester und ähnliche Estergruppen.

Verbindungen der Formel I wurden im folgenden Test auf ihre  
5 Affinität für die NPFF Rezeptoren untersucht:

Für Neuropeptid FF Rezeptor-Bindungsstudien geeignete  
Hamster-Zellen (Chinese Hamster Ovary cells, CHOSP10),  
welche jeweils den NPFF1 oder NPFF2 Rezeptor produzieren,  
10 wurden bei Standard-Zellkulturbedingungen vermehrt. Das  
Zellkultur-Medium wurde abgesaugt und 5 ml von Puffer A (5  
mM Tris pH=7.4, 1 mM MgCl<sub>2</sub>) pro 17cm Petrischale zugegeben.  
Die Zellen wurden von der Zellkulturplatte abgeschabt und  
in ein 50 ml Falkon-Gefäß transferiert. Danach wurden die  
15 Zellen 5 Minuten bei 450 g zentrifugiert, wiederum im  
Puffer A resuspendiert und 30 Sekunden auf einem Polytron  
Vortex gemixt. Nach Zentrifugieren bei 30'000 g während 20  
Minuten wurde der Überstand verworfen und das Membran-  
Pellet in 500 µl Puffer C (75 mM Tris pH=7.4, 25 mM MgCl<sub>2</sub>,  
20 250 mM Saccharose, 0.1 mM PMSF, 0.1 mM Phenanthrolin)  
aufgenommen. Das Membran-Puffer-Gemisch wurde danach in  
Aliquots aufgeteilt und tiefgefroren. Der Proteingehalt von  
einem Aliquot wurde nach der Methode von Lowry bestimmt.  
  
25 Der Bindungstest wurde in einem Endvolumen von 250 µl  
durchgeführt. 100 µl Membran-Puffermix entsprechend 35 µg  
Proteingehalt wurden mit 95 µl Bindungs-Puffer (50 mM Tris  
pH 7.4, 60 mM NaCl, 0.1 % Protease freies BSA, 0.01% NaN<sub>3</sub>)  
gemischt. Nach Zugabe von 5 µl jeweils einer Konzentration  
30 Testsubstanz pro Messpunkt, wurde 0.2 nM <sup>125</sup>I-Tyr1-NPFF  
(NEN, NEX381) pro Messpunkt in 50 µl zugegeben. Nach 90  
Minuten Inkubation bei Zimmertemperatur wurden die Proben  
durch ein GF/C Filter (Millipore (MAHFC1H60)) abgesaugt und  
der Filter mit eiskaltem Bindungs-Puffer mit 3 mal 300 µl  
35 gewaschen (Packard Filtermate). Nach Zugabe von 55 µl  
Microscint 40 (Packard 6013641) Scintillationsflüssigkeit

- 32 -

wurden die Messpunkte im Gamma-counter (Packard, Top Count NXT) quantifiziert.

- Nicht spezifische Bindung wurde in Gegenwart von 1  $\mu\text{M}$
- 5 unmarkiertem Neuropeptid FF ermittelt. Spezifische Bindung ist definiert als die Differenz zwischen totaler und nicht-spezifischer Bindung. IC<sub>50</sub> Werte werden definiert als diejenige Konzentration des Antagonisten, welche 50% des <sup>125</sup>I-markierten Neuropeptids FF verdrängt. Diese
- 10 Konzentration wird durch lineare Regressions-Analyse nach logit/log-Transformation der Bindungs-Werte ermittelt.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen in der oben beschriebenen Rezeptor-Bindungsstudie IC<sub>50</sub> Werte unter  
15 1000 nM, besonders bevorzugte Verbindungen zeigen IC<sub>50</sub> Werte unter 100 nM, ganz besonders bevorzugte unter 50 nM.

Die Ergebnisse des im vorstehend beschriebenen biologischen Tests gemessenen repräsentativen Verbindungen der Formel I  
20 sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: NPFF1-Rezeptor-Binding

Verbindung	Binding NPFF-1 IC50 [ $\mu\text{M}$ ]
N- (5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.0002
N- (5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.002
N- (4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.002
N- (5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.002
N- (6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-	0.004

- 33 -

benzothiazol-2-yl) -guanidin

N- (6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.004
N- (5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.004
N- (5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-	
cycloheptathiazol-2-yl) -guanidin	0.005
N- (5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.005
N- (4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.005
N- [6- (3,4-Dimethoxy-phenyl)-4,5,6,7-	
tetrahydro-benzothiazol-2-yl] -guanidin	0.005
N- (5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.006
N- (6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.006
N- (6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.007
N- (4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.007
N- (4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.008
N- (4-sec-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.009
N- (4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-	
tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.009
N- (6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-	
	0.010

- 34 -

benzothiazol-2-yl) -guanidin

Wie eingangs erwähnt, sind die dort definierten Stoffe aufgrund ihrer Fähigkeit, die Neuropeptid FF Rezeptoren zu blockieren, wertvoll zur Behandlung von Schmerz, von  
5 Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie) und von chronischen, akuten, lang andauernden oder vorübergehenden Schmerzen, wobei diese Schmerzen operativen, traumatischen, oder pathologischen Ursprungs sein können. Vor allem ergänzen sie die gängigen Behandlungsmethoden von  
10 chronischen Schmerzen mit dem Vorteil, die unerwünschte Opioidetoleranz und/oder Opiodabhängigkeit zu verhindern. Zudem können die Verbindungen zur Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks sowie des Elektrolyt-  
15 und Energiehaushalts und zur Behandlung der Harninkontinenz eingesetzt werden.

Die eingangs definierten Stoffe können nach allgemein bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in  
20 geeignete galenische Darreichungsformen gebracht werden. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Kapseln, Injektionslösungen usw. Zur Herstellung solcher galenischer Darreichungsformen geeignete Exzipientien und Hilfsstoffe sind ebenfalls  
25 allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig. Ausser einer oder mehreren der eingangs definierten Stoffe können diese Darreichungsformen auch noch weitere pharmakologisch aktive Verbindungen enthalten.  
30 Die Dosierung der eingangs definierten Stoffe bzw. der sie enthaltenden Darreichungsformen ist vom behandelnden Arzt den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Im Allgemeinen dürfte eine Tagesdosis von 0.1-20 mg, bevorzugt 0.5-5 mg eines der eingangs definierten Stoffe pro kg  
35 Körpergewicht des Patienten angebracht sein.

- 35 -

Die Guanidinderivate der allgemeinen Formel I, sowie die entsprechenden Ausgangs- und Zwischenprodukte können mittels in der organischen Synthese bekannter Methoden hergestellt und unter Verwenden bekannter Techniken wie

- 5 Fällen, Chromatographieren, Kristallisieren, präoperative reversed-phase HPLC, usw. isoliert und gereinigt werden.

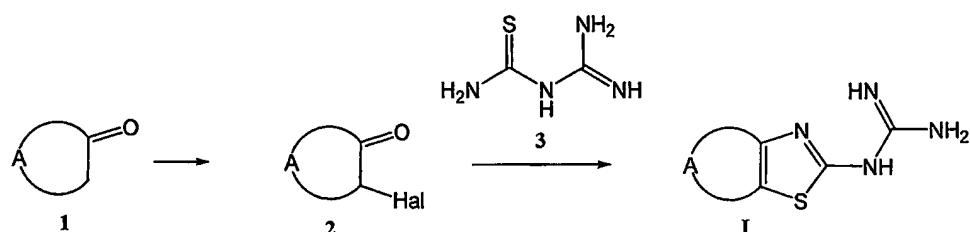
Allfällige erhaltene Stereoisomerengemische, wie Racemate, können nach allgemein üblichen Methoden aufgetrennt werden, bevorzugt durch Chromatographieren an einer chiralen Phase.

10

Die Herstellung der Guanidinderivate der allgemeinen Formel I erfolgt gemäss dem nachstehenden Schema 1:

Schema 1

15



Eine Verbindung der Formel 1, worin das in A allfällig vorhandene Stickstoffatom geschützt ist, wird in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, worauf man die erhaltene

- 20 Verbindung der Formel 2 mit einem Thioharnstoffderivat, wie 2-Imino-4-thiobiuret der Formel 3, einer Cyclokondensation unterwirft, gegebenenfalls aus der erhaltenen Verbindung die an dem allfällig vorhandenen Stickstoffatom sitzende Schutzgruppe abspaltet, gegebenenfalls dieses.
- 25 Stickstoffatome mit einem einen Rest R' abgebenden Mittel entsprechend substituiert und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz, bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares
- 30 Salz mit einer Base, bzw. eine erhaltene Hydroxy- oder Carboxygruppe enthaltende Verbindung in einen

- 36 -

pharmazeutisch verwendbaren Ester überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.

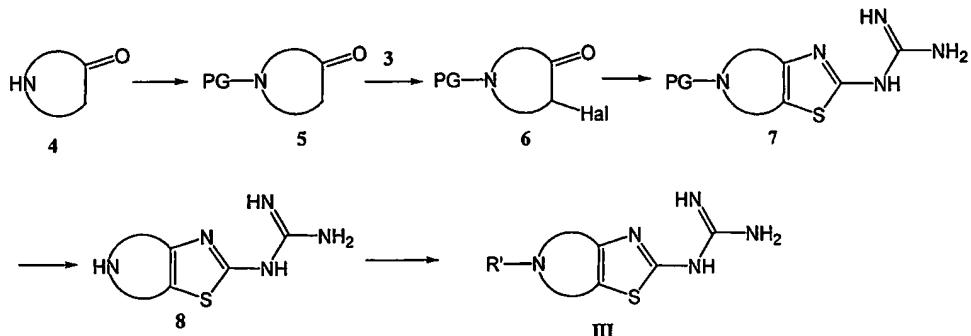
- 5 Da in den neuen Verbindungen der Formel I die Kette A kein Stickstoffatom enthalten kann, sind die vorstehenden Ausführungen über eine N-Schutzgruppe, deren Abspaltung und fakultative N-Substitution des Endproduktes für die Herstellung dieser neuen Verbindungen irrelevant. Demgemäß
- 10 lassen sich die erfindungsgemäßen neuen Produkte einfach dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der obigen Formel 1 in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, die erhaltene Verbindung der obigen Formel 2 mit 2-Imino-4-thiobiuret der obigen Formel 3 einer Cyclokondensation
- 15 unterwirft und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz, bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base, bzw. eine erhaltene Hydroxy- oder
- 20 Carboxygruppen enthaltende Verbindung in einen pharmazeutisch verwendbaren Ester überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.
- 25 Typischerweise wird die Synthese sowohl der Guanidinderivate der Formel I als auch der entsprechenden Zwischenprodukte in Lösung unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels durchgeführt. Einführen und Entfernen von Schutzgruppen erfolgen mit typischen, dem
- 30 Fachmann bekannten Methoden (T.W. Greene & P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999). Allgemein können Cycloalkanone (1) mit bekannten Methoden in Position  $\alpha$  zur Carbonylgruppe halogeniert werden. Die nachfolgende Cyclokondensation von
- 35  $\alpha$ -Halo-oxoverbindungen (2) mit einem Thioharnstoffderivat, wie z. B. 2-Imino-4-thiobiuret (3) erfolgt in bekannter Art

- 37 -

und führt zu den gewünschten Guanidinderivaten der Formel I (J. Med. Chem. 1991, 34(3), 914-918; J. Med. Chem. 1994, 37(8), 1189-1199). Generell können heterocyclische Oxooverbindungen (1) in analoger Weise zu den entsprechenden Zielverbindungen der Formel I umgesetzt werden. Zu beachten gilt dabei, dass eine in A des Ausgangsprodukts vorhandene -NH-Gruppe (vgl. die nachstehende Formel 4) mit einer gängigen Schutzgruppe (PG) versehen werden soll, siehe das nachfolgende Schema 2:

10

## Schema 2



Die benötigten cyclischen Azaketone der Formel 4 sind teilweise literaturbekannt (Yokoo et al., Bull. Chem. Soc. Japan 1959, 29, 631; Griss et al., DE 2206385, publiziert 10. Februar 1972) oder können analog der Vorstufe für Beispiel N-07 hergestellt werden.

Halogenieren von 5 und Cyclokondensation von 6 mit 2-Imino-  
35 4-thiobiuret (3) zum entsprechend N-geschützten  
bicyclischen Guanidinothiazol 7 erfolgt unter bekannten  
Bedingungen. Nach Abspalten der Schutzgruppe, was zu 8  
führt, werden die eingangs definierten R'-Reste unter  
bekannten Bedingungen mittels den jeweils entsprechenden R'  
40 abgebenden Reagenzien, wie z.B. Alkylhalogenide,  
Carbonsäurehalogenide oder -anhydride, oder auch  
Carbonsäuren in Gegenwart von Kupplungsreagenzien und mit  
Base als Hilfsreagens, Chlorformiaten, Sulfonylhalogeniden,

- 38 -

Isocyanaten, Isothiocyanaten und dgl. zur entsprechenden Verbindung der Formel III umgesetzt.

- Geeignete organische Lösungsmittel sind solche, welche sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen inert verhalten.
- Es sind dies bevorzugt Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether; oder Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol oder tert-Butanol; oder
- 10 Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Petroleum-Fraktionen; oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol; oder auch Ethylacetat, Triethylamin, Pyridin,
- 15 Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenfalls können Mischungen der erwähnten Lösungsmittel verwendet werden.
- 20 Basen, welche für die beschriebenen Prozesse verwendet werden können, sind im allgemeinen anorganische oder organische Basen. Bevorzugt werden Alkalimetallhydroxide, zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid, Erdalkalimetallhydroxide, zum Beispiel Bariumhydroxid,
- 25 Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalimetallcarbonate, wie Calciumcarbonat, oder Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoxide wie Natrium- oder Kaliummethoxid, Natrium- oder Kaliummethoxid oder Kalium-tert-butoxid, oder
- 30 organische Amine, z.B. Trialkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amine, wie Triethylamin, oder heterocyclische Amine, wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-piperidin oder N-
- 35 Methylmorpholin. Es ist auch möglich, Alkalimetalle, wie Natrium, oder deren Hydride, wie Natriumhydrid, zu verwenden. Die erwähnten Basen können, wo dienlich, als säurebindendes Hilfsmittel verwendet werden.

- 39 -

- Als Kupplungsreagenzien können dehydratisierende Reagenzien dienen, beispielsweise Carbodiimide, wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-  
5 Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen, wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazolium-Verbindungen, wie 2-Ethyl-5-phenyl-isoxazolium-3-sulfonat, oder auch Propanphosphonsäureanhydrid oder iso-  
Butylchloroformiat oder Benzotriazolyloxy-tris-  
10 (dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) oder Diphenylphosphoramidat oder Methansulfonylchlorid, wenn angebracht in Gegenwart von Basen, wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin.
- 15 Die nachfolgenden Beispiele sollen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung dienen, diese aber in keiner Weise einschränken. Die erhaltenen Produkte werden in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 angegeben.
- 20 Beispiel C-01  
rac. N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
Zu einer Lösung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon (5 mmol) in Ethanol (10 ml) werden unter Rühren 2-Imino-4-thiobiuret (5 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend während 16 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Essigester versetzt und das ausgefallene Produkt durch Abfiltrieren isoliert:  $t_r$  2.75 min (LC-1, ein Peak); ESI-MS (+/-):  $m/z$  239.25 [M+H]<sup>+</sup> / 237.24 [M-H]<sup>-</sup>.

2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-01)

- 35 Zu einer Lösung von 4-Isopropyl-cyclohexanon (5 mmol) in Diethylether (10 ml) wird bei Raumtemperatur Brom (5 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 30 min weitergerührt. Nach Zugabe von gesättigter

- 40 -

- wässriger Natriumsulfit-Lösung (5 ml) wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Das als Rohprodukt erhaltene Bromketon wird ohne weitere Reinigung direkt im  
5 nächsten Schritt mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Reaktion gebracht.

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 werden ausgehend von den entsprechenden  $\alpha$ -Brom- oder  $\alpha$ -Chlorketonen die

- 10 Verbindungen gemäss Beispielen C-02 bis C-73 in Tabelle 3 hergestellt.

Die Bromierung der in den Beispielen C-02 bis C-17 verwendeten Ketone erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon

- 15 beschrieben. Die  $\alpha$ -Bromketone werden generell als Rohprodukte ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

3-Butylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-05)

Eine Lösung von Kupferiodid (6.3 mmol) in Dimethylsulfid

- 20 (12 ml) wird auf 50°C gekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung von Butyllithium (6.2 mmol) zugetropft und während 5 bis 15 min weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -78°C gekühlt und nachfolgend eine auf -78°C vorgekühlte Lösung von Cyclohex-2-enon (6 mmol), gelöst in

- 25 Dimethylsulfid (1 ml), langsam zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei -78°C wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Das auf Raumtemperatur erwärmte Reaktionsgemisch wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen

- 30 werden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand in Hexan aufgenommen, die Lösung wird filtriert und eingedampft. Nach Chromatographieren des Rückstands an Kieselgel mit  
35 Ethylacetat/ Hexan 1:4 wird reines 3-Butylcyclohexanon erhalten (Tetrahedron 1989, 45 (2), 425-434).

- 41 -

2-Brom-5-butyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-05)

Die Bromierung von 3-Butylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-  
5 cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-tert-Butyl-6-chlorcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-07)

10 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von Diisopropylamin (5.5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran wird tropfenweise N-Butyllithium zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird auf -78°C gekühlt, und eine Lösung von 2-tert-Butylcyclohexanon (5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) eingetragen,  
15 gefolgt von der Zugabe von p-Toluolsulfonylchlorid (5 mmol), gelöst ebenfalls in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 30 min Rühren über Kieselgel mit Ether als Elutionsmittel filtriert. Nach Eindampfen im Vakuum wird 2-tert-Butyl-6-  
20 chlorcyclohexanon (760 mg) in 81% Ausbeute erhalten (Tet. Lett. 1999, 40(12), 2231-2234).

4,4-Dimethylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-11)

Eine Lösung von 4,4-Dimethyl-cyclohex-2-enon (3 mmol) in  
25 Ethylacetat wird über Nacht bei Raumtemperatur an Pd/C (0.05 mmol) mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Filtrieren über Celite und nachfolgendes Eindampfen ergibt 4,4-Dimethyl-cyclohexanon (355 mg) in 94% Ausbeute (J. Org. Chem. 2001, 66 (3), 733-738).

30

2-Brom-4,4-dimethylcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-11)

Die Bromierung von 4,4-Dimethylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-  
35 isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

- 42 -

2-sec-Butyl-6-chlor-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-18)

Die Chlorierung von 2-sec-Butylcyclohexanon erfolgt in

- 5 analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

10 3-Chlor-bicyclohexyl-1'-en-2-on (Ausgangsprodukt für Beispiel C-19)

Die Chlorierung von 2-(1-Cyclohexenyl)cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-

- 15 Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Benzyl-6-chlor-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-20)

- 20 Die Chlorierung von 2-Benzylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

25

2-Allyl-6-chlor-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-21)

Die Chlorierung von 2-Allylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-

- 30 chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Chlor-6-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-22)

- 35 Die Chlorierung von 2-Phenylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung

- 43 -

wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Ethyl (3-Chlor-2-oxo-cyclohexyl)-acetat (Ausgangsprodukt

5 für Beispiel C-23)

Die Chlorierung von Ethyl (2-Oxo-cyclohexyl)-acetat erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung

10 umgesetzt.

3-(3-Chlor-2-oxo-cyclohexyl)-propionitril (Ausgangsprodukt

für Beispiel C-24)

Die Chlorierung von 2-Oxo-1-cyclohexanpropionitril erfolgt 15 in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

20 2-Chlor-6-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-25)

Die Chlorierung von 2-Methylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung 25 wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2,2-Dimethyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-26)

Eine Suspension von Kaliumhydrid (5.5 mmol) und 2-

30 Methylcyclohexanon (5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wird während 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft langsam Triethylboran (6.25 mmol) zu und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von Methyliodid wird weitere 8 Stunden gerührt, die Reaktion anschliessend 35 mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und

- 44 -

im Vakuum zur Trockene eingeengt und ergeben die Titelverbindung, welche ohne ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann (JACS 1985, 107, 19, 5391-5396).

- 5    6-Brom-2,2-dimethyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-26)  
Die Bromierung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung  
10    wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

- 2-Ethyl-2-methyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-27)  
15    Die Alkylierung von 2-Methylcyclohexanon mit Ethyliodid erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon beschrieben.

- 6-Brom-2-ethyl-2-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-27)  
Die Bromierung von 2-Ethyl-2-methyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung  
25    wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

- 2-Isobutyl-2-methyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-28)  
30    Die Alkylierung von 2-Methylcyclohexanon mit 1-Iod-2-methyl-propan erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon beschrieben.

- 6-Brom-2-isobutyl-2-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-28)  
35    Die Bromierung von 2-Isobutyl-2-methyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung

- 45 -

wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Methyl-2-propyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-

5 29)

Die Alkylierung von 2-Methylcyclohexanon mit 1-Iodpropan erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon beschrieben.

10 6-Brom-2-methyl-2-propyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-29)

Die Bromierung von 2-Methyl-2-propyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-15 4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Beispiel C-30

20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 3-Brom-2-oxo-cyclohexancarbonsäureethylester mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt.

25

3-Brom-2-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester

(Ausgangsprodukt für Beispiel C-30)

Die Bromierung von 2-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 30 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure

35 Eine Suspension von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester (5 mmol) und Natriumhydroxid (20 mmol) in Methanol/ Wasser (4:1, 10 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt

- 46 -

durch Zugabe von 25% Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 und  
filtriert das ausgefallene Produkt ab. Auf diese Weise  
erhält man die Titelverbindung (671 mg) in 56% Ausbeute:  $t_R$   
0.64 min (LC-1); ESI-MS (+/-): m/z 241.49 [M+H]<sup>+</sup> / 239.37  
5 [M-H]<sup>-</sup>.

Beispiel C-31

2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
benzylamid und sein Formiat

10 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure  
(0.1 mmol), Diisopropylethylamin (0.2 mmol), O-  
(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-  
hexafluorophosphat (0.1 mmol) und Benzylamin (0.2 mmol)  
werden in Dimethylformamid (0.5 ml) gelöst und über Nacht  
15 bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des  
Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester  
(1 ml) und 1M wässriger Natronlauge (0.5 ml) verteilt. Man  
trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über  
Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel ab und erhält die  
20 reine Titelverbindung mittels präparativer HPLC (Waters  
Prep LC ausgerüstet mit einem Waters 600 Controller, Waters  
2767 Sample Manager, Waters 996 Massenspektrometer und  
Photodioden-Array Detektor).

25 Analog zu Beispiel C-31 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 3 aufgeführten Beispiele C-32 bis C-41 durch  
Reaktion von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-  
carbonsäure mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart  
eines Kupplungsreagenzes wie O-(Benzotriazol-1-yl)-  
30 N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat  
hergestellt.

Beispiel C 42

2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-

35 ethylester

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 3-Brom-4-oxo-  
cyclohexancarbonsäure-ethylester mit 2-Imino-4-thiobiuret  
zur Titelverbindung umgesetzt.

- 47 -

3-Brom-4-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester

(Ausgangsprodukt für Beispiel C-42)

Die Bromierung von 4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester  
5 erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von  
2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die  
Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere  
Charakterisierung umgesetzt.

10 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure

Analog zur Herstellung von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzothiazol-4-carbonsäure wird 2-Guanidino-4,5,6,7-  
tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester zur  
Titelverbindung verseift:  $t_R$  2.49 min (LC-1); ESI-MS (+/-) :

15  $m/z$  241.04 [M+H]<sup>+</sup> / 238.39 [M-2H]<sup>-</sup>.

Analog zu Beispiel C-31 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 3 aufgeführten Beispiele C-43 bis C-46 durch  
Reaktion von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-

20 carbonsäure mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart  
eines Kupplungsreagenzes wie O-(Benzotriazol-1-yl)-  
 $N,N,N',N'$ -tetramethyluronium-hexafluorophosphat  
hergestellt.

25 Beispiel C-47

N-(Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-  
guanidin und sein Formiat

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 2-Brom-  
spiro[5.5]undecan-1-on mit 2-Imino-4-thiobiuret zur

30 Titelverbindung umgesetzt.

2-Brom-spiro[5.5]undecan-1-on (Ausgangsprodukt für Beispiel  
C-47)

Die Bromierung von Spiro[5.5]undecan-1-on erfolgt in  
35 analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-  
isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung  
wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung  
umgesetzt.

- 48 -

Spiro[5.5]undecan-1-on (Vorprodukt für Beispiel C-47)

Zu einer Lösung von Cyclohexanon (5 mmol) und Kalium-tert-

butanolat (10 mmol) in Toluol (7.5 ml) wird Dibrompentan (5

5 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch während 48 Stunden

am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird

25% Chlorwasserstoffsäure zugegeben und mit Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach

Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels

10 im Vakuum und Chromatographieren des Rückstandes an

Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan, 1:5) reines

Spiro[5.5]undecan-1-on (*Tetrahedron* 1964, 20, 2553-2573) :

$t_R$  1.90 min. (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  167.27 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Beispiel C-48

N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-  
cyclohexan)-guanidin und sein Hydrobromid Salz

Die Titelverbindung wird ausgehend von 4-Phenyl-

spiro[5.5]undecan-1-on an Stelle von Spiro[5.5]undecan-1-on

20 in analoger Weise wie N-(Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-  
spiro-cyclohexan)-guanidin hergestellt.

4-Phenyl-spiro[5.5]undecan-1-on (Vorprodukt für Beispiel C-  
48)

25 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in analoger  
Weise wie oben für die Herstellung von Spiro[5.5]undecan-1-  
on beschrieben:  $t_R$  1.92 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  243.36

[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.3 (5H); 3.25 (1H); 2.8 (1H);

2.35 (1H); 2.2 (2H); 1.95 (3H); 1.75 (2H); 1.65 (2H); 1.4 (4H);

30 1.15 (1H).

4,4-Diphenylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-49)

Die Herstellung von 4,4-Diphenylcyclohexanon erfolgt in  
analoger Weise wie oben für die Herstellung von 4,4-

35 dimethylcyclohexanon beschrieben:  $t_R$  3.68 min (LC-1); ESI-  
MS (-):  $m/z$  249.00 [M-H]<sup>-</sup>.

- 49 -

2-Brom-4,4-diphenylcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-49)

Die Bromierung von 4,4-Diphenylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

3-Brom-4-oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureethylester

10 (Ausgangsprodukt für Beispiel C-50)

Die Bromierung von 4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäure-ethylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne

15 weitere Charakterisierung umgesetzt.

3-Brom-4-oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril

(Ausgangsprodukt für Beispiel C-51)

20 Die Bromierung von 4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

25 3-Brom-4-arylcyclohexanon (Ausgangsprodukte für die Beispiele C-52 bis C-66)

Die Bromierung der 4-Arylcyclohexanon Derivate (Vorstufen zu den Beispielen C-52 bis C-66) erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Herstellung der 4-Arylcyclohexanon Derivate (Vorprodukte für die Beispiele C-54 bis C-66):

35

1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethansulfonsäureester

- 50 -

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1M in Tetrahydrofuran, 1.1 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran werden 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on (1 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (2 ml) gegeben.

- 5 Man röhrt 1.5 Stunden bei -78°C weiter und tropft dann eine Lösung von N-Phenyl-trifluormethansulfonimid (1.07 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) zu. Anschliessend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschliessend im Vakuum entfernt. Nach Trocknen des
- 10 Rückstandes im Vakuum wird 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethan-sulfonsäureester erhalten, welcher ohne zusätzliche Aufreinigung sofort weiter umgesetzt wird (*Tetrahedron* 1999, 55, 14479-14490):  $^1\text{H}$  NMR (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.65 (1H); 4 (4H); 2.55 (2H); 2.4 (2H); 1.9 (2H).
- 15
- 4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-54)
- a) 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en:  
In einem mit Argon beschickten Kolben werden 2M
- 20 Natriumcarbonat (4.8 mmol), 1,2-Dimethoxyethan (8 ml), 4-Fluor-phenylboronsäure (2.8 mmol), Lithiumchlorid (6 mmol), 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethan-sulfonsäureester (2 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.1 mmol) zusammengegeben und über
- 25 Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in Dichlormethan/ 2M wässrige Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend über Natriumsulfat
- 30 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Aus dem Rückstand wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan 1:4) reines 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en isoliert (*Synthesis* 1993, 735-762):  $t_{\text{R}}$  3.61 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  235.34 [M+H] $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.35 (2H); 6.95 (2H); 5.9 (1H); 4.05 (4H); 2.65 (2H); 2.45 (2H); 1.9 (2H).

- 51 -

- b) 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan:  
8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en wird an  
Pd/C mit Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des  
Katalysators über Celite und Abdampfen des Lösungsmittels  
5 wird 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan in  
quantitativer Ausbeute erhalten:  $t_R$  3.65 min (LC-1); ESI-  
MS (+):  $m/z$  237.26 [M+H]<sup>+</sup>.
- c) 4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon:  
10 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (2 mmol) wird  
in Dioxan (6.5 ml) gelöst und mit 3 ml 50% wässriger  
Schwefelsäure unter Röhren bei Raumtemperatur während 5  
Stunden behandelt. Nach Verdünnen mit Wasser (12 ml) wird  
zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Aus den vereinigten  
15 organischen Phasen wird, nach Trocknen über Natriumsulfat  
und Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum, die rohe  
Titelverbindung erhalten (Tetrahedron 1998, 54, 15509-  
15524):  $t_R$  3.44 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  193.29 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 Die Herstellung der Vorprodukte für die Beispiele C-55 bis  
C-66 erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung  
von 4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon beschrieben.
- 4-o-Tolyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-55)  
25 <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.3 (2H); 7.1 (2H); 3.15 (1H); 2.45  
(4H); 2.35 (3H); 2.1 (2H); 1.85 (2H); 1.65 (2H); 1.4 (4H);  
1.15 (1H).
- 4-(2-Ethyl-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-  
30 56)  
 $t_R$  3.62 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  203.29 [M+H]<sup>+</sup>.
- 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für  
Beispiel C-57)  
35  $t_R$  3.43 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  235.28 [M+H]<sup>+</sup>.

- 52 -

4-(4-Cyano-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-58)

$t_R$  1.92 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  200.33 [M+H]<sup>+</sup>.

5    4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-59)

$t_R$  2.46 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  311.29 [M+H]<sup>+</sup>.

4-p-Tolyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-60)

10    $t_R$  2.11 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  189.32 [M+H]<sup>+</sup>.

4-m-Tolyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-61)

$t_R$  2.12 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  189.32 [M+H]<sup>+</sup>.

15   4-(3-Methoxy-phenyl)cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-62)

$t_R$  2.08 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  205.35 [M+H]<sup>+</sup>.

20   4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-63)

$t_R$  2.26 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  209.23 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(3-Fluor-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-64)

25    $t_R$  2.11 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  193.26 [M+H]<sup>+</sup>.

4-Thiophen-2-yl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-65)

$t_R$  2.05 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  219.29 [M+H]<sup>+</sup>.

30   4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-66)

$t_R$  2.05 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  181.23 [M+H]<sup>+</sup>.

2-Brom-5,5-dimethyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für

35   Beispiel C-67);

- 53 -

2-Brom-5-ethyl-5-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-68) und

2-Brom-5-methyl-5-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-69)

- 5 Die Bromierung von 3,3-Dimethyl-cyclohexanon, 3-Ethyl-3-methyl-cyclohexanon, beziehungsweise 3-Methyl-3-phenyl-cyclohexanon (Vorstufen zu den Beispielen C-67 bis C-69) erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die  
10 Titelverbindungen werden als Rohprodukte ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Brom-5,5-dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-70)

- 15 Die Bromierung von 3,3-Dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

- 20
- 3,3-Dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon (Vorstufe für Beispiel C-70)  
Lithiumchlorid (0.6 mmol) und Kupferiodid (0.3 mmol) werden unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (18 ml) vorgelegt.  
25 Bei 0°C wird 3-Methyl-4-phenylcyclohex-2-enon (3 mmol) zugegeben und während 10 min bei dieser Temperatur weitergeführt. Anschliessend wird eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (3.6 mmol) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch unter Rühren während 3 Stunden bei 0°C gehalten. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt. Das Gemisch wird mit Diethylether extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen wird nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum die  
30  
35 Titelverbindung erhalten (*J. Organom. Chem.* 1995, 502, C5-C7):  $t_R$  2.36 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  203.35 [M+H]<sup>+</sup>.

- 54 -

2-Brom-3-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-71)

Eine Lösung von N-Bromsuccinimid (0.48 mmol) und Natriumacetat (0.04 mmol) in THF/ Wasser (1:1, 5.2 ml) wird 5 auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit Trimethyl-(3-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan (0.4 mmol, 80% rein) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt über Nacht weiter. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Aus den vereinigten organischen 10 Phasen wird nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum die Titelverbindung erhalten (JOC 1997, 62, 19, 6692-6696).

Trimethyl-(3-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan (Vorprodukt

15 für Beispiel C-71)

Lithiumchlorid (2 mmol) und Kupferiodid (1 mmol) werden unter Argon in Tetrahydrofuran (5.6 ml) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Man gibt Cyclohex-2-enon (1 mmol), sowie Trimethylsilylchlorid (1.1 mmol) zu und röhrt die Lösung 20 während 10 min weiter. Anschliessend wird langsam eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (1.2 mmol) zugetropft. Nach 3 Stunden Röhren bei -78°C wird gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über 25 Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt enthält gemäss LC-MS 80% Trimethyl-(3-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan und 20% der Ausgangsverbindung und wird ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt (J. Organom. Chem. 1995, 502, 30 C5-C7) : <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 4.75 (1H) ; 2.25 (1H) ; 1.95 (2H) ; 1.75 (2H) ; 1.05 (1H) ; 0.95 (3H) ; 0.2 (9H).

2-Brom-6-phenyl-cycloheptanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-72)

35 Die Bromierung von 3-Phenylcycloheptanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung

- 55 -

wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-tert-Butyl-6-chlor-4-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt

5 für Beispiel C-73)

Die Chlorierung von 2-tert-Butyl-4-phenyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere

10 Charakterisierung umgesetzt.

2-tert-Butyl-4-phenyl-cyclohexanon (Vorstufe für Beispiel

C-73)

a) Trimethyl-(4-phenyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan:

15 Zu einer Lösung von 4-Phenylcyclohexanon (10 mmol) in Hexan (10 ml) gibt man bei Raumtemperatur tropfenweise in Acetonitril (12.4 ml) gelöstes Natriumiodid (12.4 mmol), gefolgt von Triethylamin (12.4 mmol) und Trimethylchlorsilan (12.4 mmol). Nach zweistündigem Rühren werden kaltes Pentan und Eiswasser zugegeben. Die Wasserphase wird mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Trimethyl-(4-phenyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan 25 (1.8 g) wird rein in 73% Ausbeute erhalten (*Tetrahedron* 1987, 43, 9, 2075-2088):  $t_R$  2.29 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  247.27  $[M+H]^+$ .

b) 2-tert-Butyl-4-phenyl-cyclohexanon:

Trimethyl-(4-phenyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan (7.27 mmol) 30 und tert-Butylchlorid (7.85 mmol) werden in Dichlormethan unter Stickstoff vorgelegt und auf -45°C gekühlt. Es wird eine ebenfalls auf -45°C gekühlte Lösung von Titanetrachlorid (7.63 mmol) in Dichlormethan (3.6 ml) zugegeben und 3 Stunden bei dieser Temperatur 35 weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Eiswasser gewaschen. Die organische Phase

- 56 -

wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Ethylacetat/ Heptan 1:4) des Rückstandes liefert die Titelverbindung (250 mg) in 15% Ausbeute (*Angew Chem Int Ed Engl* 1978, 17, 1, 48-5 49).  $^1\text{H}$  NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.35 (5H); 3.15 (1H); 2.55 (1H); 2.4 (3H); 2.25 (1H); 2 (1H); 1.8 (1H); 1.05 (9H).

Beispiel N-01

- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester
- Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 3-Bromo-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt.  $t_{\text{R}}$  2.55 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  298.25 [M+H]<sup>+</sup>.
- 3-Bromo-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester  
(Ausgangsprodukt für Beispiel N-01)  
Die Bromierung von 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

- N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin
- (Abspaltung der Schutzgruppe aus dem Produkt gemäss Beispiel N-01, 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester)
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester (9.6 mmol) wird in einer Lösung von Ethanol (10 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (3.8 ml) suspendiert und während 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren wird durch Zugabe von Ethylacetat zur klaren Lösung das Produkt ausgefällt. Der weisse Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung (1.63 g) wird rein als

- 57 -

Dihydrochlorid-Salz in 62% Ausbeute erhalten:  $t_r$  0.83 min  
(LC-1); ESI-MS (-):  $m/z$  232.23 [M-H]<sup>-</sup>.

Beispiel N-02

- 5   N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin  
Zu einer Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und Cäsiumcarbonat (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.3 ml) wird 1-Bromhexan (0.11 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei  
10 Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird das Gemisch mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschliessend eingedampft,  
15 wobei die Titelverbindung in reiner Form erhalten wird.

Analog zu Beispiel N-02 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-03 bis N-10 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Alkylhalogeniden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

Beispiel N-07

- N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin  
Mittels einer alternativen Methode wird, analog zur Herstellung von Beispiel 1, 1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt.  
30   1-Benzyl-azepan-3-on (Vorprodukt für Beispiel N-07)  
a) 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure:  
N-Benzylglycinethylester (1.87 ml) und 5-Bromvaleriansäure-ethylester (1.92 ml) werden in Dimethylformamid (100 ml) gelöst und in Gegenwart von Kaliumcarbonat (1.66 g) während  
35 2 Tagen bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequencht, und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über

- 58 -

Natriumsulfat werden die vereinigten organischen Phasen eingedampft. Aus dem erhaltenen Rückstand wird durch Chromatographieren an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan 1:5) 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure in 30%

5 Ausbeute isoliert.

b) 1-Benzyl-azepan-3-on:

Eine Suspension von Kalium tert-Butylat (336 mg) in Toluol (2.5 ml) wird während 10 min am Rückfluss gekocht.

Anschliessend wird 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-

10 pentansäure (695 mg) in Toluol (1 ml) langsam zur Suspension gegeben und nach beendetem Zugabe während 1.5 Stunden weiter gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 25% Chlorwasserstoffsäure (1 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 25%

15 Chlorwasserstoffsäure (4x 1 ml) gewaschen. Die vereinigten salzsauren wässrigen Phasen werden anschliessend während 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 2N Natronlauge basisch (pH 11) gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die

20 vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der erhaltene Rückstand ergibt nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptane 1:5) und ergibt die gewünschte Titelverbindung (197 mg) in 45 % Ausbeute (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631-

25 632; DE2206385).

1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on (Ausgangsprodukt für Beispiel N-07)

Die Bromierung von 1-Benzyl-azepan-3-on erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropylcyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Beispiel N-11

35 N-(Pantanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin-dihydrochlorid (0.1

- 59 -

- mmol) in Dimethylformamid (0.7 ml) werden  
Diisopropylethylamin (0.22 mmol) und nachfolgend  
Pentanoylchlorid (0.11 mmol) zugegeben und das  
Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur  
5 weitergerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird  
mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen  
Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat und  
Eindampfen zur Trockene die reine Titelverbindung.
- 10 Analog zu Beispiel N-11 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-13 bis N-33 durch  
Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-  
2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Säurechloriden ("R'-  
Reagenzien") hergestellt.
- 15 Beispiel N-12  
N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-  
2-yl)-guanidin  
Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-  
20 thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin-dihydrochlorid (0.1  
mmol) in Dimethylformamid (0.7 mL) werden nacheinander  
Diisopropylethylamin (0.22 mmol), Vinylsäure (0.11  
mmol) und Benzotriazolyloxy-tris-  
(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (0.11 mmol)  
25 zugegeben, und das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei  
Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1  
ml) wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten  
organischen Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat  
und Eindampfen zur Trockene die reine Titelverbindung.
- 30 Analog zu Beispiel N-12 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-19 bis N-21 durch  
Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-  
2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Carbonsäuren ("R'-  
35 Reagenzien") in Gegenwart von Benzotriazolyloxy-tris-  
(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat als  
Kupplungsreagens durchgeführt.

- 60 -

Beispiel N-22

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-benzylester

- Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-  
5 thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und  
Diisopropylethylamin (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.7  
ml) wird Benzylchloroformiat zugegeben und das Gemisch  
während 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach  
Zugabe von gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung  
10 wird mit Ethylacetat extrahiert; die vereinigten  
organischen Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat  
und vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels die reine  
Titelverbindung.
- 15 Analog zu Beispiel N-22 wird die Verbindung des in Tabelle  
4 aufgeführten Beispiels N-23 durch Reaktion von N-(4, 5,  
6, 7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit  
Butylchloroformiat ("R'-Reagens") hergestellt.

20 Beispiel N-24

N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin

- Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-  
thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und  
25 Diisopropylethylamin (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.7  
ml) wird Propan-2-sulfonylchlorid zugegeben und das Gemisch  
während 16 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach  
Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird mit Ethylacetat  
extrahiert; die vereinigten organischen Phasen ergeben nach  
30 Trocknen über Natriumsulfat und vollständigem Abdampfen des  
Lösungsmittels von der reinen Titelverbindung.

- Analog zu Beispiel N-24 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-25 und N-26 durch  
35 Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-  
2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Sulfonylchloriden  
("R'-Reagenzien") hergestellt.

- 61 -

Beispiel N-27

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-phenylamid

- Zu einer Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin Dihydrochlorid (0.1 mmol) in Dimethylformamid (0.5 ml) wird Diisopropylethylamin (0.2 mmol) und nach 5 min Phenylisocyanat (0.11 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschliessend wird gesättigte wässrige Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die reine Titelverbindung erhalten.
- Analog zu Beispiel N-27 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-28 und N-29 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin Dihydrochlorid mit den "R'-Reagenzien" tert-Butylisocyanat, beziehungsweise Pentylisocyanat hergestellt.

Beispiel N-30

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-benzylamid

- Benzylamin (0.1 mmol), gelöst in Dimethylformamid (0.3 ml), wird unter Argon zu einer Lösung von 1'-Thiocarbonyldimidazol (0.1 mmol) in Dimethylformamid (0.5 ml) gegeben. Nach 2.5 Stunden Röhren bei Raumtemperatur werden nacheinander eine Lösung von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin Dihydrochlorid (0.1 mmol) und Diisopropylethylamin (0.2 mmol) in Dimethylformamid dem Reaktionsgemisch beigegeben. Dieses wird weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung gequencht. Man extrahiert mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

- 62 -

wird die reine Titelverbindung erhalten (*Bioog. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 337-340).

Analog zu Beispiel N-30 werden die Verbindungen der in  
5 Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-31 bis N-33 durch  
Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-  
2-yl)-guanidin Dihydrochlorid mit den entsprechenden Aminen  
in Gegenwart von 1'-Thiocarbonyldiimidazol hergestellt.

10 Präoperative LC-MS

Präparative Trennungen von Substanzgemischen werden auf  
einer präoperativen LC-MS Anlage (Waters Prep LC-MS  
ausgerüstet mit einem Waters 600 Controller, Waters 2767  
Sample Manager, Waters 996 Massenspektrometer und  
15 Photodioden-Array Detektor) durchgeführt. Verwendet wird  
eine Xterra Prep MS C18-Säule (5 µm Teilchengröße, Länge  
50 mm, Durchmesser 19 mm), mit einem linearen Gradienten  
von Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und Acetonitril/0.06%  
Ameisensäure (B) und einer Flussrate von 20 ml/min.

20

Analytische Methoden

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren werden auf einem Varian Oxford 300  
Spektrometer, bei 300 K gemessen; die chemische  
Verschiebung δ wird in ppm Tieffeld verschoben vom Signal  
25 von Tetramethylsilan als Referenz angegeben, als interner  
Standard dienen die Restsignale von deuteriertem  
Dimethylsulfoxid (δ (H) 2.49 ppm), deuteriertem Chloroform  
(δ(H) 7.24 ppm) und Deuteriumoxid.

Tabelle 2

1H-NMR Daten von ausgewählten Verbindungen der Formel I.

Beispiel	Chemische Verschiebung in ppm (Integral)	Lösungsmittel
C-02	8 (4H); 2.65 (3H); 2.15 (1H); 1.85 (2H); 1.4 (1H); 1 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-05	6.8 (4H); 2.5 (4H); 2.05 (1H); 1.85 (1H); 1.65 (1H); 1.3 (6H), 0.95 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-06	6.8 (4H); 2.75 (1H); 2.45 (4H); 1.8 (2H); 1.45 (2H); 1.2 (6H), 0.95 (3H)	D <sub>2</sub> O
C-09	8.1 (4H); 7.3 (4H); 7.2 (1H); 2.95 (2H); 2.75 (3H); 2 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-12	7 (4H); 2.75 (1H); 2.45 (1H); 2.25 (1H); 1.55 (1H); 1.15 (1H); 1.1 (3H); 1 (3H); 0.85 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-24	8.3 (4H); 7.4 (5H); 4.35 (2H); 4.25 (2H); 3.55 (2H); 2.9 (2H); 2.1 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-38	8.1 (1H); 7.65 (1H); 6.9 (4H); 3.5 (1H); 3.3 (1H); 1.95-1.5 (10H); 1.15 (5H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-42	8.1 (4H); 4.1 (2H); 2.85 (3H); 2.65 (2H); 2.1 (1H); 1.85 (1H); 1.15 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-50	8.1 (4H); 7.3 (5H); 4.05 (2H); 3.45 (1H); 3.1 (1H); 2.65 (1H); 2.4 (3H); 1.05 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-54	8.1 (4H); 7.35 (2H); 7.1 (2H); 3 (2H); 2.7 (3H); 2 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-57	8.1 (4H); 6.85 (3H); 3.75 (3H); 3.7 (3H); 2.95 (2H); 2.7 (3H); 2 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-71	2.8 (1H); 2.5 (2H); 1.85 (2H); 1.6 (1H); 1.3 (1H); 1.15 (3H)	CDCl <sub>3</sub>
N-07	8.3 (4H); 7.4 (5H); 4.35 (2H); 4.25 (2H); 3.55 (2H); 2.9 (2H); 2.05 (2H)	D <sub>2</sub> O
N-08	6.8 (4H); 3.05 (2H); 3 (2H); 2.7 (3H); 2.5 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-13	6.8 (4H); 4.5 (2H); 3.75 (2H); 2.95 (1H); 2.6 (1H); 2.5 (1H); 1 (6H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-22	7.3 (5H); 6.8 (4H); 5.1 (2H); 4.45 (2H); 3.7 (2H); 2.55 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-26	7 (4H); 4.2 (2H); 3.45 (2H); 2.9 (3H); 2.65 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-29	6.8 (4H); 6.55 (1H); 4.3 (2H); 3.6 (2H); 3 (2H); 2.5 (2H); 1.4 (2H); 1.25 (4H); 0.85 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-30	8.35 (1H); 7.25 (5H); 6.8 (4H); 4.85 (2H); 4.8 (2H); 4.1 (2H); 2.6 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>

- 64 -

Die hergestellten Verbindungen werden mittels *reversed-phase* HPLC analysiert, und zwar auf einem Waters Alliance LC, ausgerüstet mit einem UV-Detektor und einem MassLynx NT  
5 Massenspektrometer.

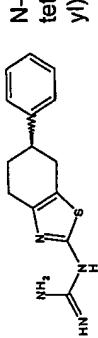
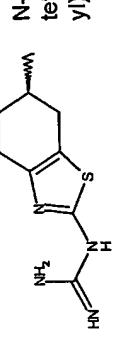
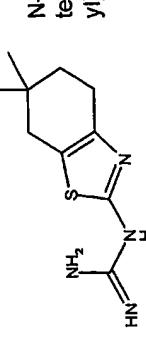
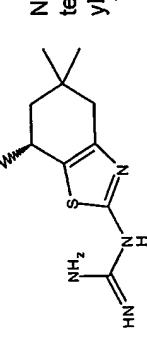
10 LC-1: GROM-SIL 120 ODS-4 HE HPLC-Säule (Teilchengrösse 3 $\mu$ m, Säulenlänge 30 mm, Durchmesser 2mm), mit einem linearen Gradienten mit Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und Acetonitril/0.06% Ameisensäure (B) von 5% auf 95% B in 3 min. mit einer Flussrate von 0.75 ml/min.

15 LC-2: XTerra MS C18 HPLC-Säule (Teilchengrösse 5 $\mu$ m, Säulenlänge 50 mm, Durchmesser 2.1 mm), mit einem linearen Gradienten mit Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und Acetonitril/0.06% Ameisensäure (B) von 5% auf 95% B in 2.5 min. mit einer Flussrate von 0.75 ml/min.

**Tabelle 3: Analytische Daten von den Beispielen C-01 bis C-73**

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-01		N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)guanidin	4-Isopropyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.4	2.75 (LC-1)	239.25/ 237.24
C-02		N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)guanidin	3-Methyl-cyclohexanon	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S 210.3	2.86 (LC-1)	211.25/ 209.26
C-03		N-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)guanidin	4-n-Propyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.4	2.79 (LC-1)	239.2/ 237.27
C-04		N-(6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)guanidin	4-tert-Butyl-cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 252.4	3.06 (LC-1)	253.28/ 251.36

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-05		N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	3-Butyl-cyclohexanon	C12H20N4S 252.4	3.19 (LC-1)	253.31/251.32
C-06		N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	3-Butyl-cycloheptanon	C13H22N4S 266.4	3.2 (LC-1)	267.35/265.36
C-07		N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2-tert-Butyl-cyclohexanon	C12H20N4S 252.4	3.51 (LC-1)	253.37/251.45
C-08		N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl] guanidin	4-tert-Amylcyclohexanon	C13H22N4S 266.4	2.82 (LC-1)	267.24/265.36

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] $^+$ / [M-H] $^-$
C-09		N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-Phenyl-cyclohexanon	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S 272.4	2.74 (LC-1)	273.20/ 271.30
C-10		N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-Methyl-cyclohexanon	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S 210.3	2.7 (LC-1)	211.24/ 209.19
C-11		N-(6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4,4-Dimethyl-cyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S 224.3	3.28 (LC-1)	225.36/ 223.37
C-12		N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	3,3,5-Trimethyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.4	3.34 (LC-1)	239.33/ 237.36

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-13		N-(5,5,7,7-tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin	3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon	C12H20N4S 252.4	2.73 (LC-1)	253.21/ 251.26
C-14		N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin	Cyclopentanon	C7H10N4S 182.2	2.83 (LC-1)	183.31/ 181.32
C-15		N-(4,5,6,7-Tetrahydro-4H-benzothiazol-2-yl)-guanidin	Cyclohexanon	C8H12N4S 196.3	2.75 (LC-1)	197.22/ 195.34
C-16		N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	Cycloheptanon	C9H14N4S 210.3	2.89 (LC-1)	211.25/ 209.26

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-17		N-(6,7-Dihydro-4H-pyran-4-yl)-guanidin	Tetrahydro-pyran-4-on	C7H10N4OS 198.2	1.76 (LC-1)	199.27 / 197.31
C-18		N-(4-sec-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-sec-Butylcyclohexanon	C13H22N4O2S 298.4	3.09 (LC-1)	253.28 / 251.36
C-19		N-(4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-(1-Cyclohexenyl)cyclohexanon	C15H22N4O2S 322.4	3.13 (LC-1)	277.25 / 275.39
C-20		N-(4-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Benzyl-cyclohexanon	C16H20N4O2S 332.4	3.09 (LC-1)	287.25 / 285.27

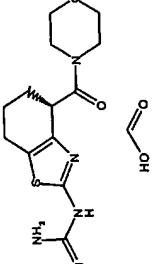
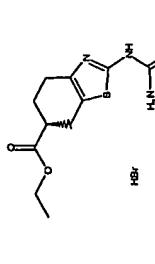
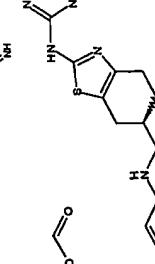
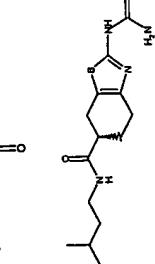
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-21		N-(4-Allyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Allylcyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 282.3	2.99 (LC-1)	237.26/ 235.71
C-22		N-(4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Phenylcyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 318.4	3.05 (LC-1)	273.66
C-23		(2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-essigsäure-ethyl ester Formiat	Ethyl (2-Oxo-cyclohexyl)-acetat	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 328.4	1.54 (LC-2)	283.08
C-24		N-[4-(2-Cyano-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	2-Oxo-1-cyclohexanpropionitril	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 295.3	2.81 (LC-1)	250.08

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-25		N-(4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Methylcyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 256.3	2.87 (LC-1)	211.33
C-26		N-(4-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2,2-Dimethylcyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S 224.3	2.95 (LC-1)	225.92
C-27		N-(4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2-Methylcyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.3	2.99 (LC-1)	239.7
C-28		N-(4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2-Isobutyl-2-methylcyclohexanon	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S 266.4	3.11 (LC-1)	267

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] $^+$ / [M-H] $^-$
C-29		N-(4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl) guanidin HBr	2-Methyl-2-propyl-cyclohexanon	C12H20N4S 252.4	3.07 (LC-1)	253.67
C-30		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester Hydrobromid	2-Oxo-cyclohexancarbonyl-ethylester	C11H17BnN4O2 S 349.2	1.54 (LC-2)	269.01/ 267.22
C-31		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-benzylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C17H21N5O3S 375.4	1.45 (LC-2)	330.26/ 328.16
C-32		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-allylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C13H19N5O3S 325.4	1.18 (LC-2)	280.18/ 278.18

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-33		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-(3-methylbutyl)-amid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C15H25N5O3S 355:5	1.43 (LC-2)	310.27/ 308.23
C-34		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-propylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C13H21N5O3S 327.4	1.25 (LC-2)	282.19/ 280.21
C-35		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-phenylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C16H19N5O3S 361.4	1.44 (LC-2)	316.19/ 314.15
C-36		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-diisopropylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C16H27N5O3S 369.488	1.53 (LC-2)	324.15/ n.a.

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-37		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-dipropylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C16H27N5O3S 369.5	1.53 (LC-2)	324.28/ 322.24
C-38		N-[4-(Piperidin-1-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C15H23N5O3S 353.4	1.37 (LC-2)	308.29/ 306.26
C-39		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-methyl-phenethyl-amid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C19H25N5O3S 403.5	1.55 (LC-2)	358.22/ 356.25
C-40		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-butyl-ethyl-amid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C16H27N5O3S 369.5	1.51 (LC-2)	324.28/ 322.24

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-41		N-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]guanidin Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 355.4	1.21 (LC-2)	310.20/ 308.23
C-42		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethyl ester Hydrobromid	4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> BN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 349.2	2.76 (LC-1)	270.59/ 266.22
C-43		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-allylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 325.4	1.2 (LC-2)	280.15/ 278.18
C-44		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-(3-methylbutyl)-amid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 365.5	1.46 (LC-2)	310.33/ 308.29

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-45		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-propylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C13H21N5O3S 327.4	1.27 (LC-2)	282.12
C-46		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-phenylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C16H19N5O3S 361.4	1.46 (LC-2)	316.25/ 314.15
C-47		N-(Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-4-spiro-cyclohexan-1-on guanidin	Spiro[5.5]undecan-1-on	C13H20N4S 264.4	1.69 (LC-2)	265.63/ 263.24
C-48		N-(6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-4-spiro-cyclohexan-1-on hydrobromide	4-Phenyl-spiro[5.5]undecan-1-on	C19H25BN4S 421.4	1.85 (LC-2)	341.54/ 339.24

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-49		N-(6,6-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)guanidin Formiat	4,4-Diphenylcyclohexanon	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 394.5	3.15 (LC-1)	349.24/ 347.44
C-50		2-Guanidino-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethyl ester Formiat	4-Oxo-1-phenylcyclohexancarbonylsäure-ethylester	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 390.5	1.75 (LC-2)	345.36
C-51		N-(6-Cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Hydrobromid	4-Cyano-4-phenylcyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> S 378.3	2.92 (LC-1)	298.1/ 295.97
C-52		N-[6-(4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Hydrobromid	4-(4-Methoxy-phenyl)cyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> OS 383.3	3.0 (LC-1)	303.25/ 301.26

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-53		N-[6-(4-Benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl]-guanidin Hydrobromid	4-(4-Benzyl-oxyphenyl)cyclohexanon	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> 459.4	3.24 (LC-1)	379.26
C-54		N-[6-(4-Fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl]-guanidin Hydrobromid	4-(4-Fluorophenyl)cyclohexanon	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> BrFN <sub>4</sub> S 371.3	3.04 (LC-2)	291.26/ 289.33
C-55		N-(6-o-Toly-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	4-o-Tolyl-cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 332.4	3.42 (LC-2)	286.25
C-56		N-[6-(2-Ethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(2-Ethyl-phenyl)cyclohexanon	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 346.4	3.13 (LC-2)	301.33/ 299.4

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-57		N-[6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclohexanon	C17H22N4O4S 378.4	3.44 (LC-2)	333.2
C-58		N-[6-(4-Cyano-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(4-Oxo-cyclohexyl)-benzonitril	C16H17N5O2S 343.4	1.59 (LC-2)	298.17/ 296.26
C-59		N-[6-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanon	C17H16F6N4O2 S 454.4	1.88 (LC-2)	408.99/ 407.15
C-60		N-(6-p-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	4-p-Tolyl-cyclohexanon	C16H20N4O2S 332.4	1.68 (LC-2)	287.15

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-61		N-[6-(3-m-Tolyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	3-m-Tolyl-cyclohexanon	C16H20N4O2S 332.4	1.73 (LC-2)	287.22
C-62		N-[6-(3-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3-Methoxy-phenyl)cyclohexanon	C16H20N4O3S 348.4	1.73 (LC-2)	303.2/ 301.35
C-63		N-[6-(4-Chlor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(4-Chlor-phenyl)cyclohexanon	C15H17ClN4O2 352.8	1.85 (LC-2)	307.15/ 305.13
C-64		N-[6-(3-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3-Fluor-phenyl)cyclohexanon	C15H17FN4O2S 336.4	1.55 (LC-2)	290.91/ 289.25

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-65		N-(6-Thiophen-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	C13H16N4O2S2 324.4	1.61 (LC-2)	279.13 / 277.22	
C-66		N-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	C16H18N4O4S 362.4	1.66 (LC-2)	317.02	
C-67		N-(5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	C11H18N4O2S 270.3	2.92 (LC-2)	225.34	
C-68		N-(5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	C12H20N4O2S 284.4	2.97 (LC-1)	239.25 / 237.2	

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-69		N-(5-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3-Methyl-3-phenylcyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 332.4	3.01 (LC-2)	286.45
C-70		N-(5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3,3-Dimethyl-3-phenylcyclohexanon	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 346.4	1.85 (LC-2)	301.33/ 299.35
C-71		N-(7-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Brom-3-methylcyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 256.3	2.84 (LC-1)	211.24
C-72		N-(5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiazol-2-yl)-guanidin Hydrobromid	2-Brom-6-phenylcycloheptanon	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> B <sub>1</sub> N <sub>4</sub> S 367.3	3.05 (LC-2)	287.34/ 285.42

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangsprodukt	Summenformel Molekulargewicht	$t_R$ [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-73		N-(4- <i>tert</i> -Butyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydronaphthalen-2-yl)-guanidin	2- <i>tert</i> -Butyl-6-chloro-4-phenylcyclohexanon	C18H24N4S 328.5	1.85 (LC-2)	329.25/ 327.27

Tabelle 4: Analytische Daten von den Beispielen N-01 bis N-33

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-01		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester		C12H19N5O2S 297.4	2.88 (LC-1)	298.22/ 296.29
N-02		N-(5-Hexyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	1-Bromhexan	C13H23N5S 281.4	0.94 (LC-1)	282.18/ 280.33
N-03		N-(5-Propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	1-Brompropan	C10H17N5S 239.3	0.85 (LC-1)	240.18/ 238.31
N-04		N-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	(2-Bromethyl)-cyclohexan	C15H25N5S 307.5	0.95 (LC-1)	308.28/ 306.42

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-05		N-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin	Brommethyl-cyclopropan	C11H17N5S 251.3	0.86 (LC-1)	252.16/ 250.25
N-06		N-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin	Benzylbromid	C14H17N5S 287.4	2.67 (LC-1)	288.22/ 286.16
N-07		N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)guanidin	Benzylbromid	C15H19N5S 301.4	0.9 (LC-1)	302.12/ 300.02
N-08		N-(5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin	Propargylbromid	C10H13N5S 235.3	0.83 (LC-1)	236.16/ 234.25

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-09		N-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	1-Bromethan	C9H15N5S 225.3	0.86 (LC-1)	226.20 / 227.07
N-10		3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-propionsäure-ethyl ester	Ethyl-3-bromopropionat	C12H19N5O2S 297.4	0.84 (LC-1)	298.18 / 296.35
N-11		N-(5-Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Pentanoylchlorid	C12H19N5OS 281.4	2.46 (LC-1)	282.21 / 280.32
N-12		N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Vinylessigsäure	C11H15N5OS 265.3	0.82 (LC-1)	266.21 / 264.29

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summentformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-13		N-(5-Isobutryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin	Isobutrylchlorid	C11H17N5OS 267.3	0.81 (LC-1)	268.20/ 266.32
N-14		N-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	2-Propyl-pentanoyl-chlorid	C15H25N5OS 323.5	2.56 (LC-1)	324.28/ 322.31
N-15		N-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	2,2-Dimethyl-propionylchlorid	C12H19N5OS 281.4	2.47 (LC-1)	282.18/ 280.31
N-16		N-(5-Cyclopropan-carbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Cyclopropanecarbonylchlorid	C11H15N5OS 265.3	0.82 (LC-1)	266.19/ 264.24

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-17		N-[5-(3-Methyl-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	3-Methyl-butyrylchlorid	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 281.4	0.83 (LC-1)	282.25 / 280.33
N-18		N-[5-Phenylacetyl]-[4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	Phenylacetylchlorid	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 315.4	2.49 (LC-1)	316.15 / 314.25
N-19		N-[5-(2-Methoxy-acetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	Methoxyessigsäure	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 269.3	0.83 (LC-1)	270.20 / 268.34
N-20		[3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-3-oxo-propyl]-Boc-beta-alanin carbaminsäure-tert-butylester		C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S 368.5	0.81 (LC-1)	369.13 / 367.27

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-21		N-[5-(4-Dimethylaminobutyl)amino-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	4-Dimethylamino-buttersäure	C13H22N6OS 310.4	0.82 (LC-1)	311.16/ 309.15
N-22		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-benzylester	Benzyl-chloroformat	C15H17N5O2S 331.4	2.7 (LC-1)	332.17/ 330.24
N-23		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- Butyl-chloroformat	carbonsäure-butylester	C12H19N5O2S 297.4	2.67 (LC-1)	298.25/ 296.28
N-24		N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	2-Propansulfonyl-chlorid	C10H17N5O2S2 303.4	0.81 (LC-1)	304.08/ 302.25

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-25		N-[5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	1-Butansulfonylchlorid	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 317.4	0.84 (LC-1)	318.11 / 316.28
N-26		N-(5-Methansulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Methansulfonylchlorid	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 275.3	0.83 (LC-1)	276.11 / 274.25
N-27		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-phenylamid	Phenylisocyanat	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> OS 316.4	2.76 (LC-1)	317.19 / 315.33
N-28		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylamid	tert-Butylisocyanat	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> OS 296.4	2.73 (LC-1)	297.25 / 295.4

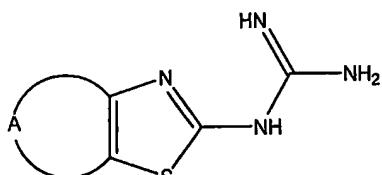
Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-29		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-pentylamid	Pentylisocyanat	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> 310.4	2.81 (LC-1)	311.23/ 309.37
N-30		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-benzylamid	Benzylamin	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 346.5	2.91 (LC-1)	346.82/ 345.09
N-31		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-isopropylamid	Isopropylamin	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 298.4	2.94 (LC-1)	298.86/ 296.29
N-32		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-propylamid	Propylamin	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 298.4	2.78 (LC-1)	299.11/ 291.7

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summentormel Molekulargewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC-Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-33		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid		C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 328.4	2.72 (LC-1)	329.38/ 326.93

- 93 -

Patentansprüche

1. Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen  
 5 Formel



I

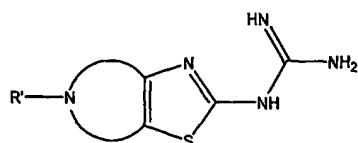
worin

- 10 A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines durch -N(R')- oder -O- ersetzt sein kann; und  
 R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet;  
 wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des  
 15 Thiazolbausteins enthält;  
 von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen von basischen Verbindungen der Formel I, von pharmazeutisch verwendbaren Salzen von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I mit Basen, von pharmazeutisch  
 20 verwendbaren Estern von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie von Hydraten oder Solvaten davon;  
 als Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.
- 25 2. Verwendung gemäss Anspruch 1 zur Behandlung von Schmerz und Hyperalgesie, von Entzugserscheinungen bei Alkohol-, Psychopharmaka- und Nicotinabhängigkeit und zur Verbesserung oder Aufhebung dieser Abhängigkeiten, zur  
 30 Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks, und des Elektrolyt- und Energiehaushaltes und zur Behandlung von

- 94 -

Harninkontinenz bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

3. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen  
5 der allgemeinen Formel



III

- worin R' Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkinyl,  
Alkoxycarbonylalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkanoyl,  
10 Alkylcarbamoyl, Alkoxycarbonylalkylcarbamoyl,  
Alkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Alkylthiocarbamoyl, mono-  
oder di-substituiertes Aminoalkanoyl, Aryl, Arylalkyl,  
Arylalkoxycarbonyl, Arylakanoyl, Arylcarbamoyl,  
Alkoxyalkanoyl, Alkylsulfonyl, Arylthiocarbamoyl,  
15 Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,  
Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl,  
Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfonyl,  
Cycloalkyl, Cycloalkanoyl, Cycloalkylcarbamoyl,  
Cycloalkylthiocarbamoyl, Cycloalkylcarbonyl,  
20 Cycloalkyloxycarbonylalkyl, Cycloalkyloxycarbonylalkanoyl,  
Cycloalkyloxycarbonylalkylcarbamoyl,  
Cycloalkyloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Heteroarylalkyl,  
Heterocyclalkyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkyl,  
Heterocyclalkoxycarbonylalkanoyl,  
25 Heterocyclalkoxycarbonylalkylcarbamoyl,  
Heterocyclalkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl,  
Heteroaryloxycarbonylalkyl, Hetero-  
aryloxycarbonylalkylcarbamoyl oder  
Heteroaryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl bedeutet.  
30
4. Verwendung gemäss Anspruch 3, worin das Ringgerüst ein Thiazolopyridin-, Thiazoloazepin- oder Thiazolooxepangerüst ist, welches nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält.

- 95 -

5. Verwendung gemäss Anspruch 4, worin das Ringgerüst ein  
5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-, 6,7-Dihydro-4H-  
pyrano[4,3-d]thiazol-, oder 5,6,7,8-tetrahydro-4H-  
thiazolo[4,5-c]azepingerüst ist.
6. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 3-5, worin R'  
Methyl, Ethyl, Propyl, Hexyl, 2,2-Dimethylpropionyl,  
Cyclopropylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, Propinyl,  
10 Etyloxycarbonylethyl, Benzyl, n-Butyloxycarbonyl, tert-  
Butyloxycarbonyl, Benzyloxy-carbonyl, 3-Methyl-butyryl,  
Pantanoyl, Phenylacetyl, 2-Propyl-pantanoyl, Cyclopropan-  
carbonyl, Isobutyryl, But-3-enoyl, 2-Methoxy-acetyl,  
Propane-2-sulfonyl, Butane-1-sulfonyl, Methansulfonyl,  
15 tert-Butyloxycarbonyl-aminopropionyl oder 4-Dimethylamino-  
butyryl bedeutet.
7. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2 von  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-  
20 carbonsäure-tert-butylester;  
N- (5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -  
guanidin;  
N- [5- (2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-  
c]pyridin-2-yl] -guanidin;  
25 N- (5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -  
guanidin;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-  
carbonsäure-butylester;  
N- [5- (Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-  
30 c]pyridin-2-yl] -guanidin;  
N- (5-Phenylacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-  
c]pyridin-2-yl) -guanidin;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-  
carbonsäure-benzylester;

- 96 -

- N- (5-Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-propylamid;
- 5 N- [5- (2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;  
N- (5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;  
N- (5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;
- 10 N- (5-Cyclopropancarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;  
N- [5- (Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- 15 N- (5-Isobutyryl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;  
N- [5- (2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- 20 thiocarbonsäure-benzylamid;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylamid;
- N- (5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;
- 25 N- (5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl) -guanidin;  
3- (2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl) -propionsäure-ethylester;
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-
- 30 carbonsäure-pentylamid;  
N- [5- (2-Methoxy-acetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- N- (5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;

- 97 -

- N- (5-Methansulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;  
N- [5- (3-Methyl-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;  
5 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-phenylamid;  
[3- (2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-  
10 yl) -3-oxo-propyl] -carbaminsäure-tert-butylester;  
N- [5- (4-Dimethylamino-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;  
N- (5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-  
15 yl) -guanidin; und  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-isopropylamid.

8. Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I,  
worin A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-  
20 Atomen bedeutet, wovon eines durch -O- ersetzt sein kann,  
wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des  
Thiazolbausteins enthält;  
pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von  
basischen Verbindungen, pharmazeutisch verwendbare Salze  
25 von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen mit Basen,  
pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder  
Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen sowie Hydrate oder  
Solvate davon;  
mit Ausnahme von  
30 - N- (4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin;  
- (2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl) -  
essigsäure-ethylester;  
- N- (4-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl) -guanidin;  
35 - N- (4-Tosyloxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl) -guanidin;

- 98 -

- N- (4-Azidomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin;
  - N- (4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin; und
  - 5 - N- (6-Acetylaminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin.
9. Verbindungen gemäss Anspruch 8, worin in der Kette A
- eines der C-Atome einen oder zwei, gleiche oder
  - 10 verschiedene, Substituenten trägt; oder
  - mehrere der C-Atome je einen oder zwei, gleiche oder verschiedene, Substituenten tragen.
10. Verbindungen gemäss Anspruch 9, worin der/die
- 15 Substituent(en) ausgewählt ist/sind aus Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Alkoxy carbonyl-, Carboxamido-, Cyano- oder Cyanolakylgruppen und/oder aus mit ein und demselben C-Atom verknüpften Polymethylengruppen.
- 20
11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, worin der/die Substituent(en) ausgewählt ist/sind aus
- Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, 1,1-
- 25 Dimethylpropyl-, Allyl- und Cyclohex-1-enylgruppen; und/oder
- Phenyl-, o-Tolyl-, m-Tolyl-, p-Tolyl-, 2-Ethylphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 4-Benzyl oxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-
- 30 Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Methylendioxyphenyl- und Bis-3,5-trifluormethylphenylgruppen; und/oder
- Thiophen-2-yl- und Benzylgruppen; und/oder
  - Ethoxycarbonylgruppen; und/oder
- 35 - n-Propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-N-phenethylamino-, 3-Methylbutylamino-, Phenylamino-, N-

- 99 -

Butyl-N-ethylamino-, Di-n-propylamino-, Allylamino-,  
Piperidin-1- und Morphin-4-carbonylgruppen; und/oder  
- Cyano- und Cyanoethylgruppen; und/oder  
- mit ein und demselben C-Atom verknüpften  
5 Pentamethylengruppen.

12. Verbindungen gemäss Anspruch 11, worin an ein und  
demselben C-Atom einerseits eine Phenylgruppe und  
anderseits eine Ethoxycarbonyl-, Cyano- oder Phenylgruppe  
10 sitzen.

13 N-(5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;  
N-(5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
15 guanidin und sein Formiat;  
N-(5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;  
N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
20 N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
25 guanidin;  
N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;  
N-(4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
30 N-[6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

- 100 -

N- (4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

guanidin;

N- (6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

N- (4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

5 guanidin und sein Formiat;

N- (4-sec-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

guanidin und sein Formiat; und

N- (4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-

yl) -guanidin.

10

14. N- (6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

guanidin;

2-Guanidino-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-  
carbonsäure-ethylester und sein Formiat

15

N- [6- (1,1-Dimethyl-propyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-  
2-yl] -guanidin;

N- (7-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin  
und sein Formiat;

N- [6- (3-Methoxy-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl] -guanidin und sein Formiat

20

N- (6-Thiophen-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -  
guanidin und sein Formiat;

N- (5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl) -guanidin;

25

N- [6- (4-Fluor-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl] -guanidin und sein Hydrobromid;

2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
ethylester und sein Hydrobromid;

N- (4,4-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -

30 guanidin;

N- (4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin  
und sein Formiat.

N- (4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-  
cyclohexan) -guanidin und sein Formiat.

35

N- (5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl) -guanidin;

- 101 -

- N- (4-Allyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N- (6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N- [6- (3-Fluor-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- 5 N- (6-Cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Hydrobromid;
- N- (4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat; und
- 10 N- (6,6-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat.
15. N- [6- (4-Methoxy-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;
- 15 N- (5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin und sein Hydrobromid;
- N- (6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yl)-guanidin;
- N- (6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-propylamid und sein Formiat;
- N- [6- (4-Cyano-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N- (4-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 25 N- (5-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N- [6- (3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- 30 N- (6-o-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N- (6-m-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N- [6- (2-Ethyl-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- 35

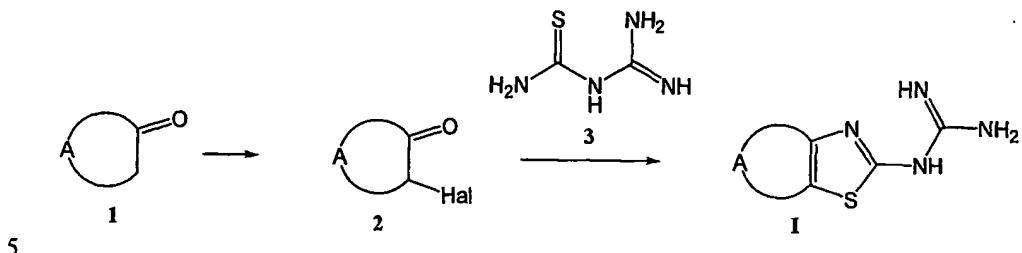
- 102 -

- N- [6- (4-Chloro-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl] -guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-benzylamid und sein Formiat;
- 5 N- (5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl) -guanidin;  
N- [6- (4-Benzylxy-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl] -guanidin und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-methyl-phenethyl-amid und sein Formiat;
- 10 N- (6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan) -guanidin und sein Hydrobromid;  
N- (6-p-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin und sein Formiat  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-
- 15 (3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat; und  
N- (4-tert-Butyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin.
16. 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-
- 20 carbonsäure-phenylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-butyl-ethyl-amid und sein Formiat;  
N- [4- (2-Cyano-ethyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl] -guanidin und sein Formiat;
- 25 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-dipropylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-
- 30 phenylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-allylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-propylamid und sein Formiat;
- 35 N- [4- (Piperidin-1-carbonyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl] -guanidin und sein Formiat;

- 103 -

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-allylamid und sein Formiat;
- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat;
- 5 N-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat; und
- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-diisopropylamid und sein Formiat.
- 10 17. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 8-16 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.
18. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 8-16 und einen inerten Träger.
- 15 19. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 8-16 gemäss Anspruch 1 oder 2.
20. Verwendung von
- 20 - N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- (2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-essigsäure-ethylester;
- N-(4-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 25 - N-(4-Tosyloxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Azidomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin; und
- N-(6-Acetylaminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
gemäss Anspruch 1 oder 2.
- 35 21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 8-16, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel 1

- 104 -



in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, die erhaltene Verbindung der obigen Formel 2 mit 2-Imino-4-thiobiuret der obigen Formel 3 einer Cyclokondensation unterwirft und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein

- 10 pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz bzw. eine  
erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein  
pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base bzw. eine  
erhaltene Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltende  
Verbindung in einen pharmazeutisch verwendbaren Ester  
15 überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein  
Hydrat oder Solvat überführt.